Министерство здравоохранения РСФСР

ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

Факультет повышения квалификации и переподготовки кадров (ФПКиПК)

С. В. Некрасов

МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

ТЕКСТ ЛЕКЦИЙ

для слушателей ФПКиПК
и студентов биотехнологического факультета

С.-ПЕТЕРБУРГ — 1992

В тексте лекций в сжатой форме рассматриваются теоретические основы и практическое применение метода межфазного катализа (МФК) в органическом синтезе. Особое внимание обращается на использование МФК-процессов в синтезах биологически активных соединений.

Материал рассчитан на слушателей факультета повышения квалификации и переподготовки кадров, а также студентов биотехнологического факультета.

Утвержден методической комиссией ФПКиПК 06.06.90 (протокол № 3).

Автор

канд. хим. наук, доцент *С. В. Некрасов*

ВВЕДЕНИЕ

Известные слова академика И. П. Павлова: «Наука движется толчками, в зависимости от успехов, делаемых методикой. С каждым шагом методики вперед мы как бы поднимаемся ступенькой выше, с которой открывается нам более широкий горизонт с невиданными ранее предметами», — как нельзя лучше характеризуют ту роль, которую сыграл межфазный катализ в органической химии и технологии.

Сам термин «межфазный катализ» («phase transfer catalysis») был введен Старксом и впервые использован в патентах в 1968 г. Однако реакции, включающие межфазный перенос, несомненно, проводились и ранее: значительное количество таких примеров содержится в более старой литературе, особенно в патентах, причем самый ранний, из известных в настоящее время, датирован 1913 г. Некоторые из первых авторов вступили в эту область случайно и, по-видимому, не интересовались механизмами таких каталитических реакций. И главное — никто из них не осознавал потенциальных возможностей и широты нового метода.

В общем виде концепция МФК была сформулирована лишь в середине 60-х — начале 70-х годов в работах Старкса, Макоши, Брендстрёма. Несмотря на сравнительно короткую историю, благодаря своей универсальности, эффективности, простоте и экономичности, метод межфазного катализа стал общепризнанным инструментом органического синтеза. Применение этого метода позволило «открыть» заново многие классические реакции с участием анионов, интенсифицировать и одновременно упростить самые разнообразные химические процессы. В настоящее время межфазный катализ широко распространен как в лабораторной практике, так и в промышленности, в том числе в производстве синтетических лекарственных веществ и витаминов.

За двадцать лет существования метода опубликованы тысячи оригинальных статей и патентов, десятки обзоров, несколько монографий, часть из которых переведена на русский язык. Однако малый тираж указанных изданий сделал их в настоящее время библиографической редкостью.

В предлагаемом тексте лекций, читаемых для слушателей ФПКиПК ЛХФИ и студентов, сделана попытка в сжатой и компактной форме рассмотреть вопросы теории и практики межфазного катализа, обобщить оригинальные литературные данные по примеиению метода в синтезе биологически активных веществ.

1. ОСНОВЫ МЕТОДА МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

1.1. Общие сведения о методе межфазного катализа

Основным условием протекания бимолекулярной реакции является столкновение молекул. Если молекулы не сблизятся до необходимых пределов, то, несмотря на наличие у них достаточной кинетической энергии, реакции не произойдет. Так, например, твердый октилбромид можно безрезультатно нагревать с цианистым натрием в течение двух недель. Как правило, взаимодействие (сближение) реагирующих веществ облегчается в растворах. Однако часто реагенты обладают различной растворимостью. Так, неорганические соли и соли органических кислот растворяются в воде, а неполярные органические субстраты — в органических растворителях. В этом случае в качестве растворителя или сорастворителя используются вещества, проявляющие одновременно липофильные и гидрофильные свойства, например метанол, ацетон, диоксан и др. Трудность при этом заключается в том, что соли менее растворимы в этих растворителях, чем в воде, а органические субстраты менее растворимы в них, чем в углеводородах. Если при этом используются протонсодержащие растворители, то реакции могут замедляться из-за сильной сольватации анионов. Побочные реакции с растворителем иногда снижают скорость процессов еще больше. Эти проблемы частично решаются за счет применения диполярных апротонных растворителей: диметилформамида, диметилсульфоксида, ацетонитрила, гексаметилфосфотриамида. Использование указанных катионсольватирующих растворителей часто делает возможным совместное растворение солей и органических субстратов. Дополнительным преимуществом является то, что в них сольватируется в основном катион (в отличие от полярных протонных растворителей), при этом анион остается относительно свободным и, следовательно, весьма реакционноспособным. Недостатками апротонных полярных растворителей, препятствующими их широкому применению в промышленности, являются: высокая стоимость, трудности в очистке, сушке и хранении в абсолютированном состоянии, а также сложность регенерации после проведения реакции.

Другим альтернативным общим методом решения проблемы взаимной нерастворимости неполярного и ионого реагентов является межфазный катализ (МФК). *Межфазным катализом* называют ускорение реакций между химическими соединениями, находящимися в различных фазах. Суть метода заключается, таким образом, в искусственном создании двухфазной системы, в которой неполярные и ионные реагенты находятся в разных фазах. Обычно это органическая фаза, с одной стороны, и водная (или твердая) фаза — с другой. Для переноса реагентов из водной (или твердой) фазы в органическую служат межфазные

катализаторы — источники липофильных катионов. Их роль заключается в образовании липофильных ионных пар «катион катализатора — реагирующий анион», способных к миграции внутрь органической фазы, где и происходит реакция. В применяемых для этой цели апротонных неполярных растворителях реагирующие анионы фактически не сольватированы и не экранированы (за исключением, может быть, их противоионов) и, следовательно, обладают высокой реакционной способностью.

В полной мере указанное выше определение МФК относится к реакциям, осуществляемым в нейтральных условиях с использованием водных растворов или твердых, заведомо ионных реагентов.

К МФК-реакциям относятся также процессы, в которых оба реагента находятся в органической фазе, но взаимодействуют лишь в присутствии основания (твердого или находящегося в водной фазе), генерирующего анион одного из реагентов на границе раздела фаз. В этом случае роль катализатора сводится к переносу генерируемого *in situ* аниона от поверхности раздела фаз в объем органической фазы.

Метод МФК часто дает следующие существенные преимущества по сравнению с традиционными путями проведения химических реакций в гомогенной среде:

— не требуются дорогостоящие безводные или апротонные растворители;

— обеспечиваются более высокие скорости реакций и (или) более низкие температуры их проведения;

— во многих случаях можно использовать более простое оборудование или при внедрении МФК не изменять существующие аппаратурные схемы;

— вместо пожаровзрывоопасных алкоголятов, амида натрия, гидрида натрия, металлического натрия можно использовать водные растворы гидроксидов щелочных металлов.

Кроме того, имеются и особые преимущества, например:

— возможность осуществления реакций, которые не идут в традиционных условиях;

— изменение селективности;

— изменение соотношения продуктов (например, С- и О-алкилирования);

— более высокие выходы в результате подавления побочных превращений.

1.2. Межфазные катализаторы

В качестве катализаторов МФК-реакций обычно применяют четвертичные (ониевые) соли и соединения, обладающие катионсольватирующими или катионсвязывающими свойствами (краунэфиры, криптанды, поданды).

1.2.1. Четвертичные (ониевые соли)

Выраженной способностью переноса различных анионов из водной фазы в органическую обладают многие четвертичные соли аммония, фосфония, арсония и др. общей формулы:

$$R-\overset{\displaystyle R^1}{\underset{\displaystyle R^2}{Э^+}}-R^3 \quad X^-$$

где: $Э^+ = N^+; P^+; As^+$ и др.;

$R; R^1; R^2; R^3$ — различные алкильные (арил-алкильные) радикалы, липофильность которых зависит главным образом от числа углеродных атомов в алкильной цепочке;

$X^- = Cl^-; Br^-; HSO_4^-$ и др.

Наибольшее распространение вследствие дешевизны, доступности и простоты изготовления получили соли тетралкиламмония. К числу наиболее часто используемых на практике солей аммония относятся хлорид, бромид и гидросульфат тетрабутиламмония (I); хлориды триэтилбензиламмония (ТЭБАХ) (II), триоктилметиламмония (коммерческое название *Aliquat 336*) (III), алкилтриметиламмония (IV), алкилдиметилбензиламмония (*Катамин АБ*) (V), АБДМ-1 (VI), АБДМ-2 (VII), диалкилбензилметиламмония (VIII) и др.

$(C_4H_9)_4N^+X^-$

$X^- = Cl^-; Br^-; HSO_4^-$

(I)

$C_6H_5CH_2\overset{+}{N}(C_2H_5)_3Cl^-$

(II)

$(н\text{-}C_8H_{17})_3\overset{+}{N}CH_3Cl^-$

(III)

$C_nH_{2n+1}\overset{+}{N}(CH_3)_3Cl^-$

$n = 10 \div 16$

(IV)

$C_nH_{2n+1}\overset{+}{N}(CH_3)_2Cl^-$ (с группой $CH_2C_6H_5$ при N)

$n = 10 \div 18$ (V)

$C_nH_{2n+1}\overset{+}{N}(CH_3)_2Cl$ (с группой $CH_2C_6H_5$ при N)

$n = 10 \div 16$ (VI);

$n = 17 \div 20$ (VII)

$(C_nH_{2n+1})_2\overset{+}{N}CH_3Cl$ (с группой $CH_2C_6H_5$ при N)

$n = 17 \div 20$ (VIII)

Четвертичные соли фосфония применяются значительно реже, из них наиболее доступны хлорид тетрабутилфосфония и бромид трибутилгексадецилфосфония. Токсичные арсониевые соли используются очень редко, главным образом при изучении сравнительной активности катализаторов. Пожалуй, единственным существенным недостатком четвертичных ониевых солей является их относительно низкая термическая и химическая стабильность, особенно в присутствии щелочей, обусловленная склонностью к гофмановскому элиминированию. Однако чаще всего это не является серьезным препятствием для их применения, т. к. большинство МФК-реакций проводятся в довольно мягких условиях, при которых обычные четвертичные ониевые соли достаточно устойчивы в течение длительного времени. Кроме того, каталитическая активность, несмотря на разложение катализатора, зачастую не изменяется, т. к. присутствующие в реакционной массе алкилирующие агенты взаимодействуют с триалкиламинами, образующимися при разложении солей, и регенерируют четвертичные ионы.

В заключение следует отметить, что четвертичный ион часто сокращенно называют «*quat*» и обозначают символом *Q*. Отсюда обозначение межфазного катализатора указанного типа в общем случае приобретает вид: Q^+X^-.

1.2.2. Макроциклические полиэфиры

Макроциклические полиэфиры (краун-эфиры и криптанды), комплексообразующие и сольватирующие свойства которых открыты Педерсоном около 20 лет назад, стали применяться в МФК-реакциях с середины 70-х годов. Краун-эфирами называют макрогетероциклы, содержащие в качестве основной единицы группу $(-O-CH_2-CH_2)_n$:

(IX) (X)

(XI) (XII)

Так как систематическая номенклатура этих соединений очень неудобна, обычно используют тривиальные названия. Например, соединение IX называют 18-краун-6, где 18 означает число атомов в кольце (краун-класс соединения), а 6 — число атомов кислорода. Соединения X, XI, XII называются соответственно: дибензо-18-краун-6, дициклогексано-18-краун-6, 15-краун-5. Промышленность страны выпускает в настоящее время 9-10 краун-эфиров, среди которых, помимо названных, можно указать следующие: 12-краун-4, бензо-12-краун-4, бензо-15-краун-5, дибензо-24-краун-8.

Указанные соединения обладают уникальными свойствами — специфическим комплексообразованием с солями металлов и другими ионными и нейтральными неорганическими и органическими молекулами, способностью к переносу ионных реагентов из водной или твердой фазы в органическую, к солюбилизации ионов в неполярной среде и их активации. Особый интерес для МФК представляют комплексы краун-эфиров с ионами натрия и калия, поскольку соли этих металлов являются наиболее распространенными ионными реагентами. Для комплексообразования с ионами K^+ больше подходят 18-членные макроциклы (IX—XI), диаметр полости которых (2,6—3,2 Å) соответствует диаметру иона калия (2,66 Å). 15-Краун-5 (XII) и другие 15-членные краун-эфиры (диаметр полости 1,7—2,2 Å) образуют более стабильные комплексы с ионами Na^+ (ионный диаметр 1,94 Å). Образование липофильной краун-оболочки вокруг катиона щелочного металла позволяет растворять органические и неорганические соли в неполярной среде. При этом анион возникающей ионной пары обладает более высокой реакционной способностью за счет уменьшения катион-анионного взаимодействия. Этот эффект проявляется и в тех случаях, когда неорганическая соль растворима, т. е. при использовании полярных апротонных растворителей.

В отличие от четвертичных ониевых солей, краун-соединения термически и химически стабильны, их применение ограничивается главным образом высокой стоимостью. Даже самые распространенные из коммерчески доступных краун-эфиров в 50—100 раз дороже тетраалкиламмониевых солей.

Азамакробициклические эфиры (криптанды), например [2, 2, 2]-криптанд (XIII), еще менее доступны и более дороги, чем краун-эфиры. Однако они образуют с катионами щелочных металлов более прочные, чем краун-эфиры, комплексы (криптаты).

(XIII)

Катион-анионное взаимодействие в этих комплексах сведено к минимуму, и поэтому анионы криптатов обладают более высокой реакционной способностью по сравнению с краун-эфирными комплексами.

1.2.3. Полиэфиры с открытой цепью (поданды)

Полиэфиры с открытой цепью применяются в качестве межфазных катализаторов с середины 70-х годов. Подобно краун-эфирам эти соединения образуют комплексы с катионами щелочных и щелочно-земельных металлов, следовательно, способны к солюбилизации солей этих металлов в неполярной среде. Применение подандов в МФК получает все более широкое распространение, т. к. простейшие представители этого класса краун-подобных соединений — полиэтиленгликоли (XIV) и их диметиловые эфиры (XV) — глимы — доступны, дешевы и выпускаются в промышленном масштабе:

$$RO{-}(CH_2CH_2O)_n{-}R$$

где: $n = 5 \div 9$; $R = H$ (XIV); $R = CH_3$ (XV).

Не менее важной является также возможность их простой регенерации и повторного использования. Хотя константы устойчивости краун-эфирных комплексов щелочных металлов значительно выше, чем у комплексов подандов, каталитическая активность систем XIV и XV сопоставима, а иногда и превышает активиость краун-эфиров, что позволяет с успехом использовать эти соединения в двухфазных реакциях с участием аиионов, особенно в системах «жидкость/твердое тело».

1.3. Механизмы МФК-реакций

МФК может проявляться в различных гетерофазных системах.

Система «жидкость/жидкость». В качестве органической фазы используют неполярный, апротонный, не смешивающийся с водой растворитель. Иногда в качестве органической фазы применяют сам жидкий субстрат. В качестве водной фазы используют нейтральные или кислые растворы солей, либо концентрированные щелочные растворы (например, 50% раствор KOH и т. п.). Эти два типа водиых фаз образуют два типа систем Ж/Ж, которые отличаются механизмом МФК.

Система «жидкость/твердая фаза». В качестве органической фазы используют те же растворители. По типу твердой фазы системы Ж/Т можно разделить на три группы, также отличающиеся механизмом протекающих превращений. В первой группе твердой фазой являются порошкообразные или таблетированные щелочи, кристаллические измельченные карбонаты, гидриды и др. соединения, способные депротонировать субстрат на поверхности раздела фаз (поверхности твердой фазы). Во втором случае

твердой фазой будут ионофорные соли M^+Y^-, анионы которых Y^- и являются одним из реагентов. В третьей группе в качестве твердой фазы выступает сам катализатор: например, это может быть обычная или специально приготовленная анионообменная смола. В органической фазе находится субстрат, который реагирует с анионом, находящимся на поверхности смолы. Это хорошо известный процесс ионного обмена, который формально можно отнести к МФК. Рассмотрим наиболее важные механизмы МФК-реакций.

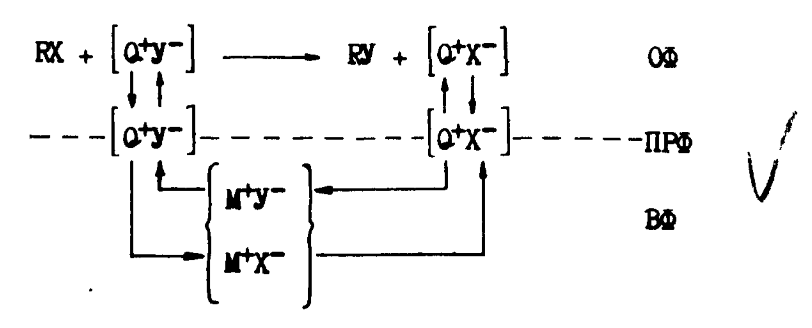
1.3.1. Двухфазные каталитические системы Ж/Ж. Реакции в нейтральной среде

Нейтральная двухфазная система Ж/Ж включает в себя раствор субстрата в малополярном органическом растворителе и водный раствор реагента. В первой фундаментальной работе Старкса (1971 г.) было показано, что реакции алифатического нуклеофильного замещения — взаимодействия 1-хлороктана с водным цианидом натрия при перемешиванни в течение 2 недель двухфазной реакционной смеси при 100 °С, не происходит. Введение каталитического количества четвертичной ониевой соли типа Q^+X^- [например, $(C_4H_9)_3N^+(n\text{—}C_{16}H_{33})Br^-$] индуцирует реакцию, которая заканчивается за 2—3 часа и дает 1-цианооктан с количественным выходом. Старкс исследовал еще ряд двухфазных реакций с участием неорганических анионов и предложил механизм действия ониевой соли, основанный на экстракции ионной пары «катнон катализатора — анион реагента» (Q^+Y^-) из водной фазы в органическую (каталитический цикл Старкса), в следующем виде:

$$RX + [Q^+Y^-] \longrightarrow RY + [Q^+X^-] \qquad \text{органическая фаза}$$
$$\downarrow\uparrow \qquad\qquad\qquad \downarrow\uparrow$$
$$Na^+X^- + [Q^+Y^-] \rightleftarrows Na^+Y^- + [Q^+X^-] \qquad \text{водная фаза}$$

Из схемы видно, что ионная пара $[Q^+Y^-]$ в органической фазе быстро вступает в реакцию обмена с субстратом RX. Образующаяся при этом новая соль $[Q^+X^-]$ снова возвращается в водную фазу, где Q^+ захватывает ион Y^- и начинается следующий цикл его переноса в органический слой.

Последующие исследования показали, что иногда наибольшей активностью обладают липофильные четвертичные ониевые соли, практически нерастворимые в воде и локализованные почти исключительно в органической фазе (ОФ). Отсюда следует, что миграция катализатора в водную фазу (ВФ) не является необходимой стадией анионного обмена, который в этом случае осуществляется на поверхности раздела фаз (ПРФ). Этот механизм МФК иллюстрируется в общем виде уточненным циклом Старкса:



Следует отметить, что в этих схемах ионная пара $[Q^+X^-]$, генерируемая вновь в органической фазе, не обязательно должна быть идентичной ионной паре, вводимой в реакционную массу первоначально в качестве катализатора межфазного переноса. Единственным условием является присутствие в растворе липофильного катиона Q^+, способного, независимо от природы X^-, обмениваться с нуклеофилом Y^-.

Как уже отмечалось выше, в органическом растворителе исходный катализатор межфазного переноса и вновь образовавшийся комплекс катиона Q^+ с нуклеофилом-реагентом Y^- находятся в виде ионных пар. Здесь уместно напомнить о том, что ионные пары представляют собой ассоциаты противоположно заряженных ионов и являются нейтральными частицами. Их стабильность обеспечивается в основном кулоновскими силами, но иногда этому способствует и сильное взаимодействие с окружающей средой. Ионные пары — это термодинамически индивидуальные частицы, находящиеся в равновесии со свободными ионами:

$$[Q^+X^-] \rightleftarrows Q^+ + X^-$$

Главное различие между свободными ионами и ионными парами состоит в том, что растворы, содержащие только ионные пары, не проводят электрический ток. Таким образом, измерение их проводимости позволяет определить содержание свободных ионов. Что касается криоскопии и измерения паров, то в этих случаях ионные пары ведут себя как отдельные частицы. Константы диссоциации ионных пар известны для многих растворителей. Как правило, при низких концентрациях в растворителях с диэлектрической проницаемостью больше 40 находятся главным образом диссоциированные ионы. В растворителях с диэлектрической проницаемостью ниже 10—15 даже при высоком разбавлении свободные ионы почти полностью отсутствуют.

Возвращаясь к механизму МФК, изображенному в виде уточненного цикла Старкса, отметим, что возможность реализации конкретной реакции в условиях МФК определяется прежде всего разницей в экстракционной способности аниона реагента и аниона катализатора. В литературе весьма детально проанализировано

влияиие строеиия оииевого катиоиа Q^+ и природы аииона (X^- или Y^-) иа экстракцию иоииых пар в иеполяриую среду и иа способиость четвертичиых оииевых солей служить межфазными переиосчиками. Для характеристики катализатора Q^+X^- как переиосчика иоиов Y^- из водной фазы в органическую можно использовать стехиометрические коистаиты экстрации E_{QX} и E_{QY}:

$$E_{QX} = \frac{[Q^+X^-]_{ОФ}}{[Q^+]_{ВФ}[X^-]_{ВФ}}; \quad E_{QY} = \frac{[Q^+Y^-]_{ОФ}}{[Q^+]_{ВФ}[Y^-]_{ВФ}}.$$

Для более точных измерений определяют термодинамические константы экстракции, используя вместо коицентрации активиости.

Значеиия коистаит E_{QX} и E_{QY} зависят от миогих факторов: степеии диссоциации или ассоциации иоиных пар в оргаиической и водной среде, pH водиой фазы, экстракции иейтральных молекул в органический слой и др. Возможеи количественный учет этих факторов, одиако для практики МФК обычно бывает достаточио качественного представления о возможиости экстракции. В типичиой межфазиой реакции происходит конкуреитная экстракция двух или более аиионов. Из соотношения констант экстракции E_{QX} и E_{QY} можио определить коэффициеит селективности, позволяющий судить о том, может ли экстракция аниоиа Y^- конкурировать с экстракцией уходящей группы X^- при любой известной концентрации X^-, Y^- и Q^+ в любой момент реакции:

$$K^{сел}_{Y/X} = E_{QY}/E_{QX} = \frac{[Q^+Y^-]_{ОФ}[X^-]_{ВФ}}{[Q^+X^-]_{ОФ}[Y^-]_{ВФ}}.$$

Использование коицеитраций вместо активностей при допущении незначительного влияния побочных факторов и при условии, что катион Q^+ локализован в оргаиической фазе, позволяет рассчитать содержание реагирующих частиц Q^+Y^- в неполяриой среде.

Величина стехиометрической константы экстракции зависит от размеров и природы катиона и аниоиа катализатора, а также от растворителя. Увеличение числа атомов углерода у четвертичного атома азота или фосфора в солях Q^+X^- повышает их липофильность и увеличивает значение E_{QX}. При исследовании экстракции различных четвертичных аммониевых солей из воды в органический растворитель найдена линейная зависимость между числом атомов углерода и $\lg E_{QX}$; показаио, что эта величииа возрастает в средием на 0,54 с увеличением длииы алкильиой цепочки на одии атом углерода иезависимо от природы аниона и растворителя. Четвертичные аммониевые соли Q^+X^- разиой структуры, но близкой липофильности ($(C_6H_{13})_4N^+X^-$; $(C_8H_{17})_3N^+CH_3X^-$; $(CH_3)_2N^+(н\text{-}C_{12}H_{25})_2X^-$;

$(CH_3)_2N^+(CH_2C_6H_5)(н\text{-}C_{12}H_{25})X^-$) мало отличаются по способиости к переиосу моиовалеитиых иоиов из воды в оргаиическую фазу. Одиако экстракция гидросульфат-аииоиа и диаиионов сильио зависит от строеиия Q^+; в этих случаях эффективиее «стерически доступные» четвертичиые катионы, содержащие две длииные алкильиые цепочки и две метильиые группы.

Возможиость экстракции четвертичиой соли из водиой фазы в оргаиическую особеино сильио зависит от природы аииоиа. В литературе имеются зиачеиия коистаит E_{QX} для разиообразиых серий четвертичиых солей, различающихся природой аииона. Абсолютные зиачеиия этих величии зависят от многих факторов (структура катиоиа, растворитель, иоииая сила водиой фазы), но в общем шкала отиосительиой экстракциоииой способиости почти постоиииа для даииой серии аииоиов. На осиоваиии многочисленных литературиых даииых устаиовлеи следующий ряд умеиьшеиия липофильиости аииоиов:

$$2,4,6\text{-}(NO_2)_3C_6H_2O^- \gg MnO_4^- > ClO_4^- > SCN^- > I^- > ClO_3^- \cong$$

$$н\text{-}CH_3C_6H_4SO_3^- > NO_3^- > Br^- > CN^- \cong BrO_3^- \cong$$

$$\cong C_6H_5COO^- > NO_2^- \cong Cl^- > HSO_4^- > HCO_3^- >$$

$$> CH_3COO^- > F^-, OH^- > SO_4^{2-} > CO_3^{2-} > PO_4^{3-}$$

С практической точки зреиия приведеииые даиные показывают, что эффективиый межфазный переиосчик должен содержать липофильный катиои и гидрофильный аииои. Достаточной для осуществления миогих реакций липофильиостью обладают катиоиы тетрабутиламмония, соли которого коммерчески доступны. Из них предпочтительиее всего четвертичные аммоииевые гидросульфаты или хлориды (более гидрофильные фториды, гидроксиды, ацетаты менее удобны в работе вследствие высокой гигроскопичности и/или нестабильности), хотя часто и успешио применяются также бромиды.

Очевидно, что для протекаиия межфазиой реакции реагирующий анион должен быть более липофильиым, чем уходящий, иначе последний будет иакапливаться в органической фазе в виде ионной пары с катионом катализатора, что вызовет прекращение реакции в результате так называемого «отравления катализатора». В таких случаях для достижения полиой коиверсии субстрата необходимо применение большого избытка реагирующего аииоиа, причем обычио это требует периодической замены водной фазы. Другой, более эффективный путь решения этой проблемы основан на резком изменении поведения двухфазной системы в зависимости от количества воды в реакционной смеси. Так, реакция 1-хлороктаиа с водным формиатом натрия в присутствии

$(C_4H_9)_4N^+HSO_4^-$ после достижения определенной конверсии останавливается вследствие отравления катализатора. Максимально достигаемая конверсия резко возрастает при увеличении концентрации HCOONa вплоть до получения насыщенного раствора. При этом в ходе реакции выпадет осадок NaCl, нерастворимый в насыщенном растворе формиата натрия. Было установлено, что анион четвертичной аммониевой соли не может обмениваться на анион соли, находящейся в твердой фазе, т. е. соль, выпадающая в осадок, не участвует в межфазном процессе и не может отравить катализатор. Поскольку липофильные анионы менее растворимы в воде, чем гидрофильные, применение насыщенного водного раствора атакующего гидрофильного нуклеофила, осаждающего соль уходящей группы, обеспечивает простое решение проблемы отравления межфазного катализатора.

Дезактивация катализатора может происходить также в результате экстракции нейтральных молекул из водной фазы в органическую путем образования водородной связи. Этот процесс, например, наблюдался в описанной выше реакции обмена хлора на формиат-ион вследствие экстракции свободной муравьиной кислоты, образующейся в результате гидролиза HCOONa:

$$HCOONa + H_2O \rightleftarrows HCOOH + NaOH$$
$$HCOOH_{\text{вф}} + Q^+X^-_{\text{оф}} \rightleftarrows Q^+X^- \cdots HCOOH_{\text{оф}}.$$

В МФК-реакциях, катализируемых ониевыми солями, присутствие кислот, которые могут экстрагироваться в неполярную среду по такому механизму, весьма нежелательно. В реакциях с участием карбоксилатов, фенолятов и других легко гидролизующихся солей слабых кислот pH водной фазы следует поддерживать достаточно высоким, чтобы предотвратить образование свободных кислот. Таким образом, тормозящий эффект свободных кислот в обычных двухфазных реакциях замещения, по-видимому, обусловлен дезактивацией аниона через водородную связь.

Большое значение при проведении МФК-реакций имеет растворитель. От полярности растворителей сильно зависит величина E_{QX} четвертичных ониевых солей, скорость, направление реакций и т. д. Более подробно этот вопрос рассматривается в разделе 1.4.1. (с. 20).

Рассматривая роль водной фазы двухфазных каталитических систем, следует отметить зависимость константы E_{QX} от концентрации неорганической соли. Например, константы экстракции $(C_4H_9)_4N^+Cl^-$ и $(C_4H_9)_4N^+Br^-$ в системе CH_2Cl_2/H_2O возрастают в 1000 раз при добавлении 2М раствора K_2CO_3. Карбонат- и гидрокарбонат-ионы в этих условиях в органическую фазу не экстрагируются. Подобный солевой эффект возникает и при использовании 50% водного NaOH в качестве водной фазы во многих МФК-реакциях (см. раздел 1.3.2). Это позволяет с успехом использовать в качестве катализаторов достаточно гидрофильные четвертичные соли, такие как ТЭБАХ и др.

Сведений о механизме МФК-реакций в системе Ж/Ж с использованием в качестве катализаторов макроциклических полиэфиров и подандов в литературе немного. Отмечается, что в большинстве случаев он может быть изображен в виде цикла Старкса, где роль катиона Q^+ будет играть комплекс краун-эфира или криптанда (L) с ионом металла (LM^+), образовавшийся, например, по схеме:

$KMnO_4$ + [дибензо-18-краун-6] $\rightleftarrows$ [комплекс с K]$^+$ MnO_4^-

1.3.2. Реакции в присутствии концентрированных водных щелочей

Межфазные каталитические реакции, в которых в качестве водной фазы используются концентрированные растворы едких щелочей, получили очень широкое применение в органическом синтезе благодаря фундаментальным работам Макоши. Функция основания в системе «органический растворитель/водная щелочь» заключается в депротонировании субстрата и генерировании *in situ* соответствующих анионных частиц. В условиях МФК осуществляется С-, О-, N- и S-алкилирование, генерирование карбенов α-элиминированием подходящих предшественников, β-элиминирование, нуклеофильное присоединение, изомеризация, H/D-обмен и другие реакции.

Алкилирование. Это одна из наиболее распространенных двухфазных каталитических реакций. В условиях МФК можно проалкилировать соединения разного типа, значительно различающиеся своей кислотностью. Относительно сильные кислоты (например, 1,3-дикарбонильные соединения) растворяются в водн. NaOH и могут быть экстрагированы катионом катализатора в виде ионной пары в неполярную среду, где анион реагирует с алкилирующим агентом. Механизм процесса в этом случае аналогичен описанному выше для анионных реакций в нейтральной среде. Подобный механизм, очевидно, имеет место и в случае относительно слабых кислот, например спиртов ($pK \sim 18$), поскольку высокая гидрофильность ионов гидроксила благоприятствует экстракции четвертичного ониевого алкоксида Q^+OR^-, а не гидроксида Q^+OH^-. Ситуация резко изменяется при алкилировании слабых органических кислот ($pK \sim 22 \div 25$). В первых исследованиях предполагалась экстракция OH^--ионов в органическую фазу, где они действуют как сильные основания, депротонирующие субстрат. Однако многочисленные последующие исследования показали, что перенос ионов гидроксила в неполярную среду связан со значительной потерей энергии; при использовании обычных межфазных катализаторов, эффективно катализи-

рующих алкилирование в системе «органический растворитель/50%-й водн. NaOH», лишь несколько процентов от общей концентрации анионов в органической фазе приходится на долю OH^--ионов даже при многократном избытке щелочи. В случае очень липофильных четвертичных солей ($Hex_4N^+Cl^-$, $Oct_4N^+Cl^-$) возможна значительно бо́льшая экстракция гидроксид-ионов и реализация экстракционного механизма. Необходимо также учесть, что в результате реакции в органической фазе образуются анионы, которые практически всегда липофильнее, чем ионы OH^-, и быстро вытесняют их в водную фазу. С учетом этих данных и на основании изучения влияния различных экспериментальных параметров на протекание реакций алкилирования CH-кислот в двухфазных системах, содержащих водный раствор щелочи, Макоша предложил так называемый «интерфазный механизм» МФК-реакций. Сущность этого механизма заключается в том, что на поверхности раздела фаз происходит депротонирование субстрата RH, в результате чего образуется ионная пара Na^+R^-, нерастворимая в обеих фазах.

$$\frac{Q^+X^-\quad R'X \quad R{-}H}{Na^+OH^-} \xrightarrow{\text{межфазное депротонирование}} \frac{Q^+X^-\quad R'Y \quad R^-}{Na^+\quad H_2O} \xrightarrow{\text{перенос от поверхности раздела фаз}}$$

$$\longrightarrow \frac{Q^+R^- + R'{-}Y}{Na^+X^-\quad H_2O} \xrightarrow{\text{реакция}} \frac{RR' + Q^+Y^-}{Na^+X^-\ H_2O}$$

«Привязанная» к межфазной границе пара, остается у поверхности раздела до тех пор, пока катион катализатора не перенесет анион R^- в объем органической фазы в виде новой ионной пары Q^+R^-, при этом исходный анион катализатора одновременно мигрирует в водную фазу. Наконец, пара Q^+R^- реагирует с алкилирующим агентом $R'Y$ с образованием продукта RR' и катализатора Q^+Y^-, продолжающего каталитический цикл. Интерфазный механизм алкилирования слабых кислот в условиях МФК во многих случаях получил надежное экспериментальное подтверждение.

Генерирование карбенов. Возможность генерирования дихлоркарбена действием 50%-го водного раствора NaOH на хлороформ в присутствии ТЭБА, продемонстрирована Макошей в 1969 г. В настоящее время двухфазный метод генерирования дихлоркарбена и других дигалокарбенов благодаря своей простоте и эффективности стал наиболее распространенным способом осуществления реакций с участием этих интермедиатов. Кроме того, в условиях МФК можно генерировать и другие карбены.

Анализ большого числа экспериментальных данных показал, что катализируемое четвертичными ониевыми солями образование

дихлоркарбена происходит по интерфазному механизму, включающему в себя депротонирование хлороформа на межфазной границе и обмен аниона катализатора на CCl_3-анион с образованием липофильной ионной пары $Q^+CCl_3^-$, мигрирующей в объем органической фазы и являющейся источником: Cl_2 в неполярной среде:

$$CHCl_3 + NaOH \rightleftharpoons CCl_3^-Na^+ + H_2O$$

$$CCl_3^-Na^+ + Q^+X^- \rightleftharpoons Q^+CCl_3^- + NaX$$

$$Q^+CCl_3^- \rightleftharpoons Q^+Cl^- + :CCl_2 \xrightarrow{>C=C<} \text{1,1-дихлорциклопропан (Cl, Cl)}$$

Двухфазная система «галоформ/50%-й водн. NaOH», содержащая катализатор Q^+X^-, очень удобна для дигалоциклопропанирования разнообразных алкенов и проведения других реакций с участием дигалокарбенов. Высокая эффективность метода МФК объясняется тем, что карбен образуется и реагирует в гомогенной органической среде. Одновременно с карбеном образуется четвертичный ониевый хлорид, что благоприятствует равновесию $Q^+CCl_3^- \rightleftharpoons Q^+Cl^- + :CCl_2$ и увеличивает время жизни карбена. В органической фазе кроме субстрата нет других акцепторов карбена, и генерируемый в таких условиях дигалокарбен гидролизуется в незначительной степени, несмотря на наличие воды и щелочи.

Интерфазный механизм генерирования дихлоркарбена в присутствии четвертичных ониевых солей Q^+X^- предполагает независимость каталитических свойств этих солей от природы аниона X^-, так как последний в результате каталитического цикла обменивается на Cl^- (точнее, какие-либо различия в каталитических свойствах солей Q^+X^- могут проявиться только при степени превращения субстрата, не превышающей концентрации катализатора, т. е. несколько мольных процентов). Однако экспериментальные данные, полученные при изучении реакций присоединения: CCl_2 по связи $C=C$ циклогексена и внедрения $:CCl_2$ по связи N—H вторичных аминов в присутствии солей $(C_4H_9)_4N^+X^-$, показывают выраженную зависимость активности катализатора от природы аниона X^- при любых значениях конверсии субстратов. При этом наблюдается корреляция между активностью катализатора, которая падает в ряду $Bu_4N^+F^- > Bu_4N^+Cl^- > Bu_4N^+Br^- > Bu_4N^+I^- > Bu_4N^+ClO_4^-$, и гидрофильностью аниона, уменьшающейся в этом же ряду. Для объяснения этих данных высказано предположение о том, что при катализе четвертичными аммониевыми солями на межфазной границе происходит реакция катализатора со свободным дихлоркарбеном, который затем снова высвобождается в объеме органической фазы:

$$R_4N^+X^- + :CCl_2 \rightleftarrows [R_4N]^+[CCl_2X]^-$$
$$[R_4N]^+[CCl_2X]^- \rightleftarrows R_4N^+X^- + :CCl_2$$

Катализатор $R_4N^+X^-$ остается, таким образом, со своим исходным анионом. Что же касается различий в активности четвертичных аммониевых солей, отличающихся анионами, то, возможно, это связано с бо́льшим сродством к поверхности раздела фаз катализаторов с более гидрофильными анионами, что приводит к их относительно большей концентрации у межфазной границы.

Другие реакции. Известно довольно много двухфазных каталитических реакций, в которых превращение субстрата под действием концентрированной водной щелочи происходит без участия третьего компонента (не считая катализатора) — β-элиминирование, гидролиз сложных эфиров, изомеризация алкенов и др. Есть основания предполагать, что в реакциях такого типа участвует гидроксид-ион, солюбилизированный в органической фазе межфазным переносчиком. Как уже отмечалось, экстракция ионов OH^- в неполярную среду в виде ионной пары с катионом катализатора в двухфазных системах «органический растворитель/50%-й водн. NaOH» очень незначительна. Тем не менее изучение возможности реализации экстракционного механизма в реакциях с участием концентрированных водных щелочей и проблемы солюбилизации гидроксила в неполярной среде продолжается. При использовании катализаторов с липофильным катионом и очень гидрофильным анионом (F^-, HSO_4^-), характеризующимся высоким значением термодинамического потенциала переноса иона из водной фазы в органическую, можно почти количественно получать растворы гидроксидов тетраалкиламмония. Особенно удобны для этого четвертичные ониевые гидросульфаты, так как ион HSO_4^- в щелочной среде превращается в практически неэкстрагируемый ион SO_4^{2-}. Природа аниона четвертичной соли имеет очень важное (если не решающее) значение для экстракции гидроксид-аниона. Например, $Oct_4N^+Cl^-$ в системе «хлорбензол/50%-й водн. NaOH» на 98% остается в хлоридной форме, несмотря на избыток щелочи и высокую липофильность катиона. Если в условиях химической реакции образуются анионы (органические или неорганические), то конкуренция, как правило, не в пользу иона OH^-, и в этих случаях реализация экстракционного механизма маловероятна.

1.3.3. Двухфазные каталитические системы «жидкость/твердое тело»

Хорошо известно, что при проведении двухфазных реакций в системах «жидкость/жидкость» перенос анионов в органическую фазу сопровождается экстракцией определенного количества воды, которая часто оказывает нежелательное действие или даже подавляет реакцию. Решение этой проблемы возможно путем проведения МФК-реакций с твердыми солями. Первоначально предполагалось, что солюбилизация твердых ионных реагентов в органической среде возможна только с помощью краун-эфиров. Это предположение основывалось на том, что двумерная краун-эфирная система может подойти достаточно близко к кристаллической решетке соли, а каталитический центр ониевых солей — не может, поскольку он пространственно экранирован. Однако есть много примеров катализа МФК-реакций в системах «жидкость/твердое тело» четвертичными солями аммония, причем в некоторых случаях эти катализаторы эффективнее краун-эфиров. Кроме того, имеются данные об очень существенном, даже решающем, значении присутствия следов воды для протекания реакций твердых реагентов с органическими субстратами, катализируемых ониевыми солями. Показано, в частности, что тщательное высушивание всех компонентов реакционной смеси полностью подавляет реакцию алкилгалогенидов с твердым формиатом натрия в присутствии $Bu_4N^+HSO_4^-$ или $Hex_4N^+Cl^-$. Вопрос о роли воды в МФК-реакциях с участием твердых реагентов пока не вполне ясен и нуждается в более подробном изучении.

МФК типа «жидкость/твердое тело» с успехом применяется в реакциях с участием нейтральных ионных реагентов или сильных оснований, генерирующих анионы *is situ* на границе раздела фаз. В качестве оснований чаще всего используются твердые щелочи (NaOH, KOH), реже — карбонаты, бикарбонаты и фториды щелочных металлов, иногда амиды и гидриды натрия и калия. Продемонстрирована также возможность применения систем «CaO — KOH» и «CaH_2 — KOH» в качестве твердых оснований в МФК-реакциях алкилирования.

Роль межфазного агента в системах «жидкость/твердое тело», как и в системах «жидкость/жидкость», заключается в солюбилизации ионных реагентов в органической среде (реакции в нейтральных условиях) или в переносе генерируемого *in situ* аниона R^- от межфазной границы в объем в виде ионной пары $[\text{краун} \cdot M]^+ [R^-]$ (M — катион щелочного металла).

Генерирование карбенов α-элиминированием галогеноводородных кислот из подходящих предшественников также может быть проведено с использованием твердой щелочи. Впервые это было показано на примере дихлоркарбена и впоследствии распространено на другие карбены.

В заключение отметим еще один аспект МФК-реакций в присутствии твердых оснований. Алкилирование ароматических аминов (анилин, N-метиланилин и др.) ускоряется межфазным катализатором даже при использовании $KHCO_3$ в качестве основания. Изучение влияния природы катализатора и силы основания на этот процесс позволило заключить, что четвертичная соль, по всей вероятности, образует с амином комплекс $[R_4N^+X^- \ldots H{-}N(R)Ar]$, катализирующий реакцию алкилирования, в то время как основание нейтрализует образующийся при этом гидрохлорид амина на межфазной границе.

1.4. Условия проведения МФК-реакций

1.4.1. Влияние растворителя

Реакции МФК легко протекают в малополярных апротонных растворителях. Их диэлектрические проницаемости изменяются от 8,9 (дихлорметан), 4,7 (хлороформ) и 4,2 (диэтиловый эфир) до 2,3 (бензол) и 1,9 (гексан). Хотя растворимость обычных неорганических солей в этих растворителях весьма мала, органические ониевые соли, так же как и «замаскированные» органической оболочкой соли щелочных металлов, часто достаточно растворимы, особенно в дихлорметане, 1,2-дихлорэтане и хлороформе. В этих растворителях концентрация свободных ионов незначительна и доминируют ионные пары. В неполярных растворителях типа бензола и гептана ионные пары из водной фазы в органическую переходят лишь в незначительной степени, если только сочетание аниона с катионом не является очень липофильным. Так, например, ТЭБАХ весьма неэффективен как катализатор в системе «бензол/вода» и даже в такой системе, как «дихлорметан/вода». При использовании этих растворителей рекомендуются соли тетрабутиламмония или соли даже с еще большими катионами, такими как $(n\text{-}C_5H_{11})_4N^+$; $(n\text{-}C_6H_{13})_4N^+$; Aliquat 336.

Хотя алкилирование, как правило, идет намного быстрее, чем реакции с карбенами, все же в тех случаях, когда возможна эта побочная реакция, не следует в присутствии водных растворов щелочей использовать в качестве органической фазы хлороформ.

Сильные нуклеофилы могут реагировать с хлорированными растворителями. Реакции такого типа хорошо изучены для дихлорметановых растворов хороших нуклеофилов в присутствии слабых алкилирующих агентов. Образование побочных продуктов описывается схемой:

$$2R_4N^+X^- + CH_2Cl_2 \rightarrow X{-}CH_2{-}X + 2R_4N^+Cl^-$$

$$X = \text{O-арил, O-алкил, SR, } O_2C - R\text{, } CH\text{ (акцептор)}_2.$$

При подборе соответствующих условий проведения реакции эти соединения можно получать в качестве основного продукта. Если все же необходимо использовать хлорированный растворитель, но в то же время желательно избежать реакций внедрения, то в качестве такого инертного хлорированного растворителя можно взять *о*-дихлорбензол, несмотря на то, что он является довольно плохим экстрагентом ионных пар.

Часто в качестве органической фазы применяется сам исходный жидкий субстрат. Напомним, что ни субстрат, используемый в качестве растворителя, ни другие органические растворители, взятые для МФК-реакции в системе Ж/Ж, не должны даже частично смешиваться с водой. Это позволяет избежать сильной гидратации ионных пар.

1.4.2. Перемешивание

Реакции МФК не чувствительны к изменению скорости перемешивания после достижения определенного минимума, необходимого для разрушения градиента концентрации реагентов по обе стороны от поверхности раздела фаз. В системах «водная соль/органическая фаза» скорость мешалки должна быть несколько более 200 об/мин; в системах Ж/Т и для реакций в присутствии гидроксида натрия требуется скорость перемешивания в пределах 750—800 об/мин. В некоторых случаях в системах Ж/Т приходится использовать высокоэффективные скребковые мешалки.

1.4.3. Количество катализатора

По имеющимся в литературе данным количество катализатора в зависимости от типа системы варьируется от нескольких молярных процентов до нескольких молей.

Поскольку скорость реакции зависит от концентрации катализатора в органическом слое, то очень маленькие концентрации его следует использовать только в сильноэкзотермических процессах или в тех случаях, когда стоимость катализатора слишком велика. В большинстве случаев мольная доля катализатора составляет 0,5—3% от содержания основного исходного реагента.

В так называемом методе экстракции ионных пар Брендстрёма предусмотрено применение эквимолярных соотношений катализатора и реагента. Метод дорог, но может использоваться в случаях когда:

— в ходе реакции образуется иодид-ион, который связывает ониевый катион в органической фазе;

— используется малоактивный алкилирующий агент;

— алкилирующий агент склонен к побочным реакциям (например, к гидролизу под влиянием водного раствора щелочи);

— желательно провести реакцию с полифункциональной молекулой селективно.

1.4.4. Выбор катализатора

Хороший катализатор для проведения реакций в нейтральных средах должен иметь 15 или больше атомов углерода. При предварительном изучении новых МФК-реакций в нейтральных или кислых средах лучше всего использовать тетрабутиламмониевые соли, в частности бисульфат или Aliquat 336. В присутствии концентрированных водных щелочей прежде всего следует испытать $(C_4H_9)_4N^+X^-$, ТЭБАХ или Aliquat 336. Однако, как было показано в других разделах, эффективными могут оказаться и многие другие катализаторы — ониевые соли, краун-эфиры и криптанды. В ранних работах высказывалось предположение, что для МФК в системах «жидкость/твердая фаза» лучше всего использовать краун-эфиры, однако оказалось, что в этих системах ониевые соли столь же эффективны. Весьма удобными катали-

заторами являются соли бензилтрибутиламмония, поскольку их легко приготовить в лабораторных условиях, а использование их часто дает хорошие результаты.

1.4.5. Выделение и регенерация катализатора

Отделение катализатора от продуктов реакции после синтеза, как правило, ие представляет никаких трудностей, так как в большинстве случаев только сам катализатор растворим в воде. Иногда достаточно несколько раз промыть реакционную смесь водой. В других случаях упаривают использованный органический растворитель, остаток обрабатывают водой и водный раствор экстрагируют подходящим растворителем, например эфиром. Для того, чтобы регенерировать катализатор, водный раствор ониевой соли насыщают NaOH или неорганической солью и экстрагируют дихлорметаном. Такая методика высаливания может быть использована для получения различных водных фаз. В 1%-ом растворе NaOH растворяется 27% $(C_4H_9)_4N^+Br^-$, а в 15%-ом NaOH — только 0,07%. Тетрабутиламмониевые соли из различных источников можно собирать вместе и растворять в дихлорметане. После встряхивания с избытком концентрированного водного раствора иодида натрия при pH < 3 и удаления растворителя получается иодид, который можно перекристаллизовать из бутанола. Эту соль можно превратить в бисульфат тетрабутиламмония по одной из трех приведенных ниже методик:

1) $Bu_4N^+I^- + H_2SO_4 + (n\text{-}C_8H_{17})_3N \xrightarrow[\text{вода}]{\text{толуол}} Bu_4N^+HSO_4^- +$
$+ (n\text{-}C_8H_{17})_3N^+HI^-$.

2) $Bu_4N^+I^- + (CH_3)_2SO_4 \rightarrow Bu_4N^{+}\,{}^{-}OSO_2OCH_3 + CH_3I$

$Bu_4N^{+}\,{}^{-}OSO_2OCH_3 + H_2O \xrightarrow{H^+} Bu_4N^+HSO_4^- + CH_3OH$

3) $3Bu_4N^+I^- + 2H_2SO_4 + H_2O_2 \xrightarrow[\text{вода}]{Cl_2C=CHCl} Bu_4N^+I_3^- +$
$2Bu_4N^+HSO_4^- + H_2O$

Для выделения 18-крауна-6 часто используют следующую процедуру. Реакционную смесь несколько раз промывают подкисленным насыщенным раствором хлорида калия. Водные экстракты от нескольких серий опытов смешивают и упаривают на роторном испарителе. Полученный твердый осадок несколько раз экстрагируют метиленхлоридом. Экстракты сушат сульфатом магния, фильтруют и упаривают. Остающийся после упаривания твердый остаток содержит хлорид калия; для очистки его можно перекристаллизовать из ацетонитрила. После этого получается продукт, достаточно чистый, и, хотя он и содержит следы хлорида калия, его можно использовать для проведения большинства реакций.

Выделение липофильных катализаторов (например, Aliquat 336 или $C_{16}H_{33}PBu_3Br$) из неполярных растворителей не всегда проходит легко. Часто продукт реакции можно отогнать или отделить перекристаллизацией. По новой методике реакционную смесь после завершения реакции встряхивают с ионообменной смолой (Н-форма) при комнатной температуре. Смола захватывает катион, который может быть регенерирован промывкой водно-этанольным раствором HCl.

В некоторых случаях распределение R_4NX между водной и органической фазами сильно зависит от температуры. Известен один случай, когда для переведения всего катализатора в водный слой достаточно простого охлаждения.

2. ПРАКТИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕЖФАЗНОГО КАТАЛИЗА

Ранее отмечалось, что метод МФК имеет универсальный характер, в сфере применимости которого находятся практически все основные классы органических соединений и многие типы органических реакций. В настоящее время перечень последних включает многочисленные реакции замещения (синтез галогенидов, включая фториды, синтезы нитрилов, сложных эфиров, тиолов и сульфидов, простых эфиров, N- и C-алкилирование, в том числе амбидентных ионов), изомеризацию и дейтерообмен, присоединение к кратным C—C связям, включая неактивированные, присоединенные к C=C связям, β-элиминирование, гидролиз, генерирование и превращения фосфониевых и сульфониевых илидов, нуклеофильное ароматическое замещение, различные реакции металлорганической химии (ион-радикальные, радикальные, электрохимические и др.), α-элиминирование (генерирование и присоединение дигалокарбенов и тригалометилидных анионов), окисление и восстановление. В разделе 2 данного издания, из-за ограниченности объема, рассматриваются примеры лишь основных реакций, используемых в лабораторном и промышленном синтезе БАВ. Более подробные сведения по данному вопросу читатель может найти в обширных обзорах и монографиях, указанных в списке рекомендуемой литературы.

2.1. Синтез простых эфиров

Получение простых эфиров по Вильямсону — один из процессов, где метод МФК оказался наиболее полезным. Он позволил упростить традиционную технологию, в которой требуется предварительное получение алкоголята (обычно реакцией спирта с сильными основаниями, такими как гидрид натрия, металлический натрий или амид натрия), повысить выход и увеличить скорость реакции.

В двухфазном синтезе простых эфиров по Вильямсону в качестве основания используется концентрированный водный раствор NaOH (обычно 50%-й). Схема образования *н*-бутил-*н*-гексилового эфира из *н*-бутанола и *н*-гексилхлорида:

$$н\text{-}C_4H_9OH + н\text{-}C_6H_{13}Cl \xrightarrow[(C_4H_9)_4N^+HSO_4^-]{50\%\text{-й водн. NaOH}} н\text{-}C_4H_9—O—C_6H_{13}\text{-}н$$

иллюстрирует типичную методику синтеза несимметричных простых эфиров из первичных и вторичных спиртов и первичных алкилгалогенидов. Отметим, что S_N2-реакции с участием вторичных алкилгалогенидов не приводят к успеху даже в условиях фазового переноса.

Оптимальными условиями получения несимметричных эфиров методом МФК являются: 5-кратный избыток 50%-го водного NaOH (по отношению к спирту), избыток алкилгалогенида (который желательно использовать также и как растворитель), 3—4 мол.% $(C_4H_9)_4N^+HSO_4^-$. Эту смесь перемешивают при 25—70 °С. Первичные спирты образуют эфиры с выходом 80—95% за 3—4 ч, а для реакций вторичных спиртов требуется более длительное время или большее количество катализатора.

В реакцию вводятся чаще всего доступные и дешевые алкилхлориды; алкилиодиды используются редко, т. к. они отравляют межфазные катализаторы за счет связывания в неполярных растворителях четвертичного аммония иодид-ионами. В результате тормозится или останавливается реакция обмена, приводящая к образованию алкоголят-аниона.

Кинетическое изучение указанного в схеме процесса, проведенного в растворе тетрагидрофурана, показало, что реакция имеет первый порядок по каждому из реагентов — катализатору, алкилхлориду и спирту. Низкое значение энергии активации ($13{,}9 \pm 0{,}5$ ккал/моль) и величина энтропии активации ($-26{,}5 \pm \pm 1{,}6$ э. е.) согласуется с бимолекулярной природой процесса.

В таблице 2.1 приведены примеры получения этим методом ряда несимметричных эфиров.

Таблица 2.1

Примеры получения несимметричных простых эфиров методом МФК

Спирт	Галогенид	$(C_4H_9)_4N^+Br^-$, %	Выход, %
$CH_2—CHCH_2OH$	$C_6H_5CH_2Cl$	5	72
н-C_4H_9OH	То же	5	92
$HO—(CH_2)_4—OH$	CH_3CH_2Cl	6	93
н-$C_4H_9OCH_2CH_2OH$	*цикло*-$C_6H_{11}Cl$	6	Только 50% циклогексена

Усовершенствованным вариантом синтеза эфиров по Вильямсону является применение систем типа Ж/Т. Так, 2-*о*-гидроксифенил-4-фенил-6-*п*-хлорфенилпиримидин (XVI) взаимодействует с октиловым спиртом в системе «твердый КОН /18-краун-6/мезитилен» с образованием 2-*о*-гидроксифенил-4-фенил-*п*-октилоксифенилпиримидина (XVII):

н-$C_8H_{17}OH$; КОН (тв.); 18-краун-6

(XVI) (XVII)

Получение простых эфиров методом МФК имеет большое значение в синтезе БАВ. Т. о., например, значительно упрощается известный способ получения О-гликозидов по Кенигсу—Кнорру из гликозилгалогенидов и спиртов. Так, α-2-бром-3, 4, 5, 6-тетраацетоксиглюкоза (XVIII) легко реагирует с различными спиртами в присутствии $AgNO_3$ и каталитических количеств дибензо-18-крауна-6. Образуются продукты нуклеофильного замещения (с инверсией) — β-алкокси-3, 4, 5, 6-тетраацетоксиглюкозиды (XIX):

ROH; $AgNO_3$; ДБ-18-краун-6

(XVIII) (XIX)

где $R = —CH_3$, $—C_2H_5$, $—CH(CH_3)_2$ и др.

В системе «бензол/50% водный NaOH» при комнатной температуре осуществлено исчерпывающее О-алкилирование бензилхлоридом триола XX, позволившее получить XXI — эффективное средство для лечения тромбофлебита:

$C_6H_5CH_2Cl$; $(C_4H_9)_4NHSO_4^-$; бензол/50%-й водн. NaOH

(XX) (XXI)

где $R = C_6H_{10}$

Отметим, что в существовавшей ранее методике в качестве депротонирующего агента использовали гидрид натрия.

Аналогичным образом было проведено монобензилирование моносахаридов с двумя OH-группами, таких как метил-4,6-O-бензилиден-α-D-глюкопиранозид (XXII) или метил-2, 3-ди-O-бензил-α-D-глюкопиранозид (XXIII).

Общий выход целевых продуктов составил 79—80%.

(XXII) (XXIII)

С помощью метода МФК удается существенно упростить методики метилирования спиртов с помощью диметилсульфата:

$$н\text{-}C_5H_{11}OH \xrightarrow[(C_4H_9)N^+J^-;\ 50\%\text{-й водн. р-р } NaOH]{(CH_3)_2SO_4} н\text{-}C_5H_{11}OCH_3 \quad (\eta = 90\%)$$

$$(CH{\equiv}C)_2C(OH)C_6H_{11} \longrightarrow (CH{\equiv}C)_2C(OCH_3)C_6H_{11} \quad (\eta = 90\%)$$

Аналогичным образом в условиях МФК проводится алкилирование фенолов. Известно, что при алкилировании фенолят-ионов обычно образуется смесь O- и C-изомеров, в которой тот или иной изомер преобладает в зависимости от условий реакции и растворителя. При проведении процессов в двухфазных системах часто удается получать только продукты O-алкилироваиия:

$$HOC_6H_4OCH_3 \xrightarrow[(C_4H_9)_4N^+Br^-;\ 50\%\text{-й водн. р-р } NaOH]{(CH_3)_2SO_4} CH_3OC_6H_4OCH_3 \quad (\eta = 91\%)$$

$$ArO^-K^+ \xrightarrow[18\text{-краун-6};\ CH_3CN]{ClCH_2OCH_3} ArOCH_2OCH_3 \quad (\eta = 79\%)$$

твердая соль

$$C_6H_4(OH)_2 \xrightarrow[(C_4H_9)_4N^+Br^-;\ 50\%\text{-й водн. р-р } NaOH]{ClCH_2CH_2Cl} C_6H_4O_2C_2H_4 \quad (\eta = 76\%)$$

2.2. Синтез сложных эфиров

2.2.1. Сложные эфиры карбоновых кислот

Сложиые эфиры обычио синтезируют из карбоновых кислот и спиртов в присутствии минеральиых кислот, а также из ацилгалогенидов и спиртов. Реже применяется метод прямого алкилироваиия карбоксилат-анионa алкилгалогенидами, что требует использования карбоксилата серебра:

$$RCOO^-Ag^+ + R'Cl \rightarrow RCOOR' + AgCl$$

МФК облегчает растворение карбоксилатов в неполярных средах. В таких растворах, благодаря относительно слабой сольватации анионов, карбоксилаты являются эффективными нуклеофилами, которые легко реагируют с алкилгалогенидами.

Для получения сложных эфиров в условиях МФК используют различные методики, включающие реакции солей карбоновых кислот и алкилгалогенидов в системах Ж/Ж и Ж/Т.

Одним из первых примеров реакции, в которой обнаружен катализ солями четвертичного аммония, является алкилирование солей жирных кислот эпихлоргидрином (1961 г.):

$$н\text{-}C_{17}H_{35}COO^-Na^+ \xrightarrow[\text{ТЭБАХ; кипячение}]{\overset{O}{CH_2\text{—}CH}\text{—}CH_2Cl} н\text{-}C_{17}H_{35}COOCH_2\text{—}\overset{O}{CH\text{—}CH_2}$$

Установлеио, что в качестве катализатора вместо четвертичных аммониевых солей часто можно добавлять третичные амины, смеси третичных аминов и иодистого натрия. В этих случаях, вероятно, соли аммония генерируются *in situ* из амина и алкилгалогенида. Иодистый натрий в растворе превращает алкилхлорид в более реакционноспособный иодид (реакция Финкельштейна), который затем алкилирует амин:

$$CH_3CH_2COO^-Na^+ + CH_3CH_2CH_2Cl \xrightarrow[H_2O/\text{бензол}]{(C_2H_5)_3N;\ NaI} CH_3CH_2COOCH_2CH_2CH_3$$

В производстве БАВ подобные процессы использованы при получеиии эстрадиолкарбамата:

$$(ClCH_2CH_2)_2NCCl\ (=O) + \text{эстрадиол} \xrightarrow[\text{бензол}/H_2O]{\text{ТЭБАХ}} (ClCH_2CH_2)_2NC(=O)\text{—O—эстрадиол}$$

при этерификации соли пенициллиновой кислоты:

Следует подчеркнуть, что в последнем случае протекание процесса в органической фазе позволяет исключить гидролиз этерифицирующего агента.

Стандартная методика получения сложных эфиров по Брендстрёму состоит в нейтрализации эквивалентных количеств кислоты и бисульфата тетрабутиламмония 2 н. раствором NaOH, прибавлением избытка алкилирующего агента в дихлорметане и кипячении около 30 мин.

В тех случаях, когда в качестве алкилирующего агента используется диметилсульфат, следует брать только каталитическое количество соли аммония, поскольку образующийся метилсульфатный анион переходит главным образом в водную фазу и в таком количестве, которое не препятствует экстракции карбоксилатного иона.

Используя этот метод, Брендстрём смог получить (с выходом до 90%) эфиры даже таких стерически затрудненных кислот, как O,O′-диметил-, или диметоксизамещенных бензойных кислот. Получение эфиров дикарбоновых кислот в большинстве случаев проходит также без каких-либо затруднений.

При получении эфиров в системах Ж/Т наиболее активными катализаторами оказались дициклогексано-18-краун-6 и Криптофикс 221 (XIII), однако и в присутствии некоторых четвертичных

(XIII)

аммониевых солей (Aliquat 336) реакции проходили весьма энергично. С участием указанных катализаторов (мольная доля 3—10%) изучены многочисленные превращения твердых ацетатов (Na или K) с различными алкилгалогенидами. Реакции легче идут в таких растворителях, как бензол и ацетонитрил; для завершения процесса необходима выдержка реакционной массы при комнатной температуре в течение нескольких суток, при кипячении смеси — нескольких часов. В условиях реакции ацетат-анион является мощным нуклеофилом, но весьма слабым основанием. Об этом свидетельствует и тот факт, что первичные алкилгалогениды совершенно не образуют продуктов элиминиро-

Таблица 2.2.

Синтез сложных эфиров, катализируемый краун-эфирами
(растворитель — ацетонитрил, мольная доля катализатора — 5—10% дициклогексано-18-крауна-6, кипячение)

Карбоксилат	Субстрат	Продукты	Выход
CH_3COOK	1,2-Дибромэтан	Диацетат этиленгликоля	90
	C_2H_5O–□–$OCH_2C_6H_5$	C_2H_5O–□–$OCOCH_3$	100
	н-$C_6H_{13}Br$	н-$C_6H_{13}OCOCH_3$	100
	н-$C_8H_{17}Br$	н-$C_8H_{17}OCOCH_3$	96
	2-$C_8H_{17}Br$	2-$C_8H_{17}OCOCH_3$ +	90
		+ октен	10
$KOOCCH_2CH_2COOK$	4-$NO_2C_6H_4CH_2Br$	$(4\text{-}NO_2C_6H_4CH_2OCOCH_2)_2$	97

вания. Примеры синтеза некоторых сложных эфиров из CH_3COOK и солей других карбоновых кислот представлены в таблице 2.2.

2.2.2. Эфиры других кислот

В условиях МФК получены эфиры сульфокислот. Хорошие выходы достигаются при проведении реакции 3-оксистероидов (ароматическое кольцо А) с диалкиламиносульфохлоридами в двухфазной системе, содержащей бензол и водное основание. Типичным примером такой реакции является ацилирование пирролидинсульфохлоридом в присутствии ТЭБАХ стероида XXIV (мольная доля ТЭБАХ составляет 10% от количества основного исходного вещества):

(XXIV) (η=85%)

В условиях МФК в присутствии нуклефильного катализатора проведено фосфорилирование ряда фенолов.

Так, например, реакция 4-нитрофенола с диметокситиофосфорилхлоридом является обычно медленной и приводит к образованию смеси желаемого эфира и продуктов гидролиза. Добавка

N-метилимидазола повышает скорость реакции, однако лучшие результаты получены в том случае, когда имидазол и четвертичная соль аммония $[(C_4H_9)_4N^+Br^-]$ использовались одновременно:

$$Ar{-}ONa + (CH_3O)_2\overset{S}{\overset{\|}{P}}{-}Cl \xrightarrow[(C_4H_9)_4\overset{+}{N}Br^-]{CH_3{-}N\text{(имидазол)}N} ArO{-}\overset{S}{\overset{\|}{P}}(OCH_3)_2 \quad (\eta = 90\%)$$

Явление сокатализа объяснено нуклеофильной активацией ацилирующего агента имидазолом и повышением растворимости фенолят-иона за счет образования ионной пары с четвертичным ионом аммония катализатора.

2.3. Синтез нитрилов

Одной из первых реакций, в которой нашел применение МФК, была реакция замещения под действием цианид-иона. Эту же реакцию использовали для фундаментального изучения механизма МФК и кинетики «трехфазного катализа» (см. раздел 3).

Каталитический цикл, объясняющий существенные особенности реакции

$$RX + NaCN \xrightarrow{Q^+X^-} RCN + NaX,$$

иллюстрируется уравнениями:

$$\begin{array}{lcl} R{-}Cl + [Q^+CN^-] \longrightarrow RCN + [Q^+Cl^-] & & \text{ОФ} \\ \quad\quad\ \ \uparrow\downarrow \qquad\qquad\qquad\qquad\ \ \downarrow\uparrow & \text{———} & \text{ПРФ} \\ Na{-}Cl + [Q^+CN^-] \rightleftharpoons NaCN + [Q^+Cl^-] & & \text{ВФ} \end{array}$$

Отметим, что это типичный каталитический цикл Старкса, приведенный ранее в разделе 1.3, за исключением того, что анионы здесь вполне определенные.

Реакция замещения цианид-анионом в условиях МФК имеет следующие специфические особенности:

1) Нуклеофильное замещение протекает в органической фазе, и эта бимолекулярная стадия определяет скорость всего процесса.

2) Реакция происходит быстрее с первичными, чем со вторичными алкилгалогенидами. Во втором случае с реакцией замещения конкурирует процесс элиминирования. Элиминирование оказывается единственной реакцией, наблюдаемой при взаимодействии CN^- с циклогексилгалогенидами.

3) Реакция является истинным МФК-процессом, ее скорость не зависит от скорости перемешивания после достижения некоторой минимальной величины, необходимой для смешения фаз ($n = 250$ об/мин).

4) Вероятно, реакция не является мицеллярной, поскольку такие слабые поверхностно-активные вещества, как соли тетрадодециламмония, эффективно ее катализируют.

Реакции с CN^- в условиях МФК во многих случаях протекают эффективнее, чем в диполярных апротонных растворителях. Например, из *втор*-хлороктана в условиях МФК образуется 85—90% продукта замещения и только 10—15% продуктов элиминирования, в то время как в аналогичной гомогенной реакции в диметилсульфоксиде получается только 70% *втор*-цианооктана. Уходящими группами в межфазной реакции могут быть анионы хлорида, бромида, метансульфоната; хуже, когда уходящий ион — иодид или *п*-толуолсульфонат (тозилат). Это связано в тем фактом, что большие липофильные и поляризуемые четвертичные катионы имеют тенденцию необратимо образовывать ионные пары с иодид- или тозилат-анионами. Эту трудность часто можно преодолеть обновлением водной фазы.

В системах «твердая фаза/жидкость» реакции с цианид-ионами лучше проходят в присутствии краун-эфиров. Эти процессы обычно ведут в растворах хлористого метилена или ацетонитрила с 18-краун-6-эфиром в качестве катализатора и твердым KCN — источником нуклеофила. Как обнаружено, небольшие количества воды не влияют на ход реакции, что предполагает некоторую гидратацию цианид-аниона в этих условиях. В обычных МФК-процессах вместо краун-эфиров можно использовать более дешевый катализатор — эфир полиэтиленгликоля, хотя он зачастую несколько менее активен.

И наконец, в качестве катализаторов при синтезе цианидов можно применять даже первичные, вторичные или, что лучше, третичные амины, если только они не слишком низкомолекулярны и в силу этого хорошо растворимы в воде. По-видимому, амины алкилируются, давая четвертичные аммониевые соли — истинные катализаторы.

Примеры получения ряда алифатических нитрилов сведены в таблицу 2.3.

Весьма значительный эффект получен при внедрении метода МФК в производстве цианистого бензила — важного полупродукта получения ряда лекарственных препаратов. Рассмотрим этот пример более подробно.

По традиционной технологии реакцию

$$C_6H_5CH_2Cl + NaCN \rightarrow C_6H_5CH_2CN + NaCl$$

проводили в 75% водном спирте при кипячении реакционной массы в течение 6—8 ч. Затем спирт отгоняли, добавляли воду для лучшего растворения неорганических солей, отделяли орга-

Таблица 2.3

Синтез алифатических нитрилов

Субстрат	Катализатор	Растворитель	Выход, %
н-$C_6H_{13}Br$	$(C_4H_9)_4N^+Br^-$	CH_2Cl_2/H_2O	100
н-$C_6H_{13}Br$	18-краун-6	CH_3CN	100
н-$C_6H_{13}Cl$	18-краун-6	CH_3CN	90
$Br(CH_2)_2Br$	18-краун-6	Бензол	100
изо-$C_{13}H_7Br$	$(C_2H_5)_4N^+CN^-$	CH_3CN	72
цикло-$C_6H_{11}Br$	18-краун-6	CH_3CN	Только элиминирование
$CH_2{=}CH{-}CH_2Br$	$(C_4H_9)_4N^+HSO_4^-$	—	79
п-$O_2NC_6H_4CH_2Cl$	18-краун-6	CH_3CN	85—95

нический слой цианистого бензила от водного и целевой продукт для очистки перегоняли под вакуумом.

Из-за неблагоприятных условий проведения процесса (гидратация CN^-, высокая температура, щелочная среда и т. д.) основная реакция замедлялась и сопровождалась образованием побочных продуктов (бензилового спирта, фенилуксусной кислоты и др.). Последнее обстоятельство затрудняло разделение органического и водного слоев, снижало выход целевого продукта до 77—79%.

В условиях МФК указанную реакцию стали проводить в системе «хлористый бензил/вода» (соотношение 1,0:(0,4 ÷ 0,6) соответственно) при 76—78 °С в течение 1—2 часов. В качестве катализатора в массу добавляют дешевый и доступный диметилформамид, мольная доля которого составляет 0,5% от количества основного исходного реагента. Диметилформамид, очевидно за счет взаимодействия с хлористым бензилом, образует истинный катализатор межфазного переноса — бензилдиметилформиламмония хлорид. После завершения нагревания слой цианистого бензила легко отделяется от водного раствора неорганических солей и перегоняется. Таким образом получен выход целевого продукта 96—98%, что существенно выше, чем в традиционных условиях гомогенной реакции.

Реакции нуклеофильного замещения могут происходить не только у насыщенного атома углерода, но и у sp^2-атома углерода. В данном случае это в сущности уже не реакция нуклеофильного замещения, а последовательность реакций присоединения — элиминирования. Например, бензоилхлорид реагирует с NaCN в условиях МФК, образуя бензоилцианид:

$$C_6H_5COCl + NaCN \xrightarrow[\text{ТЭБАХ; } CH_2Cl_2\text{; } 0\,°C]{} C_6H_5COCN + NaCl$$

Ароилцианиды традиционно получают взаимодействием ароилхлоридов с цианидами ртути, сереба или меди. И хотя двухфазная каталитическая реакция более удобна для получения ароилцианидов, чем реакция, катализируемая цианидами указанных металлов, ценность ее весьма снижается из-за побочной реакции образования димеров.

Так, в приведенном выше примере, помимо бензоилцианида, образуется до 30% димера строения:

$$C_6H_5{-}C(CN)_2{-}O{-}C({=}O){-}C_6H_5$$

Отметим, что без образования димеров в условиях МФК удалось превратить в эфиры циануголной кислоты ряд эфиров хлоругольной кислоты:

$$\textit{н}\text{-}C_4H_9OCOCl \xrightarrow{\text{KCN; 18-краун-6}} \textit{н}\text{-}C_4H_9OCOCN \quad (\eta = 90\%)$$

$$\textit{цикло}\text{-}C_6H_{11}OCOCl \xrightarrow[\text{18-краун-6}]{\text{KCN}} \textit{цикло}\text{-}C_6H_{11}OCOCN \quad (\eta = 90\%)$$

2.4. Реакции гидролиза

В 1967 г. Педерсен обнаружил, что комплекс КОН с дициклогексано-18-краун-6 растворим в толуоле и в этом растворителе легко омыляет пространственно затрудненные эфиры 2,4,6-триметилбензойной кислоты:

$$2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{АЦГ-18-краун-6; толуол}]{\text{KOH}} 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2COOH + C_2H_5OH$$

Позднее преимущество метода МФК доказано при гидролизе целого ряда других стерически затрудненных эфиров, при этом в качестве катализаторов межфазного переноса можно использовать также четвертичные аммониевые соли и поданды:

$$o\text{-}C_2H_5C_6H_4OCOCH_3 \xrightarrow[\text{Aliquat 336; петролейный эфир}]{\text{NaOH (50\% водн. раствор)}} o\text{-}C_2H_5C_6H_4OH + CH_3COOH$$

Отметим, что для получения спиртов гидролиз алкилгалогенидов в условиях МФК вести не выгодно, т. к. при этом образуется большое количество простых эфиров:

$$н\text{-}C_8H_{17}Br \xrightarrow[\text{ТЭБАХ}]{\text{NaOH (2 н. водн. раствор)}} \underset{20\%}{н\text{-}C_8H_{17}OH} + \underset{70\%}{(н\text{-}C_8H_{17})_2O} + \underset{5\%}{C_6H_{13}\text{—}CH=CH_2}$$

2.5. Реакции алкилирования

2.5.1. N-алкилирование

N-Алкилирование в традиционном варианте МФК проводится в двухфазной системе, содержащей щелочь или карбонат натрия. Скорость реакции будет определяться нуклеофильностью амина. Депротонирование NH-группы в присутствии основания становится возможным, если ее кислотность повышается под влиянием соседних электроноакцепторных групп:

Соединение	NH_3	$ArCONH_2$	$PhSO_2NH_2$
pK_a	34÷36	~25	~10

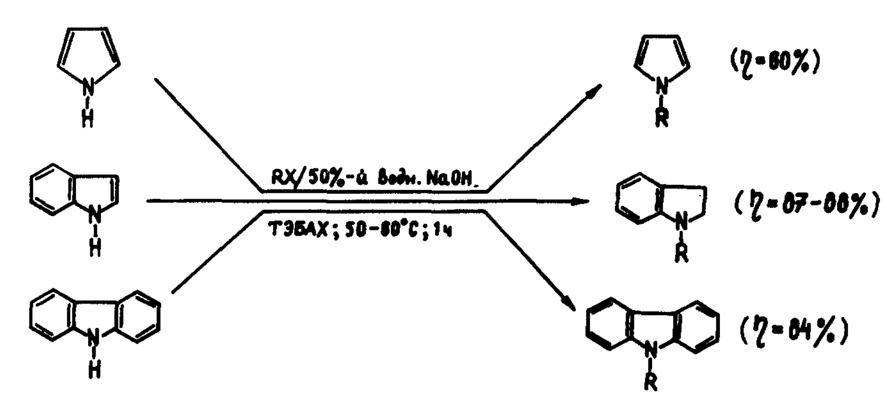
Таким образом, при получении очень нуклеофильных амидных анионов катализатор межфазного переноса может действовать одним из двух способов: либо переносить гидроксид-ион, осуществляющий депротонирование, в органическую фазу, либо убирать депротонированную молекулу с поверхности раздела фаз.

Брендстрём показал, что ацетанилид алкилируется в присутствии $(C_4H_9)_4N^+HSO_4^-$, водного NaOH и избытка CH_3I:

$$C_6H_5NHCOCH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2/\text{NaOH водн.}]{CH_3J} C_6H_5N(CH_3)COCH_3 \quad (\eta = 85\%)$$

В аналогичных условиях удалось ввести алкильные заместители в сульфонамиды, фталимид и др.

Особое значение получил метод МФК при получении N-замещенных гетероциклических соединений. Возможность его эффективного применения для N-алкилирования индола, пиррола, карбазола впервые была показана Макошей еще в 1975 г. Указанные гетероциклы реагируют с алкил- и бензилгалогенидами в присутствии 50%-го водн. NaOH и ТЭБАХ с хорошими выходами и дают исключительно продукты N-алкилирования:



где $RX = C_2H_5Br$; $н\text{-}C_4H_9Br$; $C_6H_5CH_2Cl$

В качестве катализаторов межфазного переноса могут использоваться краун-эфиры, поданды. В этих случаях реакции проводятся в системе Т/Ж:

Пиррол (N–H) $\xrightarrow[C_6H_6;\ 18\text{-краун-6; кипячение, 8ч}]{C_6H_5CH_2Br;\ KOH(тв.)}$ N-$CH_2C_6H_5$-пиррол (η=90%)

Карбазол (N–H) $\xrightarrow[\text{толуол}/K_2CO_3(\text{тв})/18\text{-краун-6, кипячение, 18 ч}]{Cl(CH_2)_3N(CH_3)_2}$ N-$(CH_2)_3N(CH_3)_2$-карбазол (η=91%)

2.5.2. С-алкилирование активированных связей С—Н

Алкилирование карбанионов, образующихся в результате депротонирования активированных акцепторными заместителями С—Н связей, имеет большое значение в органическом синтезе, в том числе при получении разнообразных БАВ. Метод МФК позволяет существенно усовершенствовать традиционные условия проведения этих реакций, т. к. не требует применения дорогих и пожаровзрывоопасных оснований ($NaNH_2$, металлического Na, гидридов металлов и др.), обезвоженных растворителей; ускоряет процессы, повышает селективность превращений и выходы целевых продуктов.

Алкилирование цианистого бензила и его производных детально изучено Макошей. Предложено проводить процессы в системе «алкилгалогенид/конц. водный раствор NaOH/ТЭБАХ*» при умеренных температурах (20—60 °С). Примеры некоторых таких реакций и их результаты представлены в таблице 2.5.

* Мольная доля ТЭБАХ составляет 0,5—1,0% от количества основного исходного реагента.

Таблица 2.5

Каталитическое С-алкилирование арилацетонитрилов

Субстрат	Алкилирующий агент	Продукт	Выход, %
$C_6H_5CH_2CN$	C_2H_5Br	$C_6H_5-CH(C_2H_5)-CN$	78–84
	н-C_4H_9Br	$C_6H_5-CH(C_4H_9$-*н*$)-CN$	87
	CH_2Cl_2	$C_6H_5-CH(CN)-CH_2-CH(CN)-C_6H_5$	69
	3-бромциклогексен (цикло-C_6H_9–Br)	$C_6H_5-CH(CN)$–(циклогексенил)	90
	$Cl(CH_2)_4Cl$	$C_6H_5-C(CN)$ (циклопентан)	60
$C_6H_5-CH(CH_3)-CN$	$ClCH_2OCH_2Cl$	$(C_6H_5-C(CN)(CH_3)-CH_2)_2O$	84
	$ClCH_2CN$	$C_6H_5-C(CH_3)(CN)-CH_2CN$	73
$C_6H_5-CH(OCH_3)-CN$	*н*-C_3H_7Br	$C_6H_5-C(C_3H_7$-*н*$)(CN)-OCH_3$	73
	$HC{\equiv}CH$	$C_6H_5-C(CN)(OCH_3)-CH{=}CH_2$	80

Отметим, что недавно было осуществлено подобное же алкилирование фенилацетонитрила и ряда его производных в бензольном растворе в присутствии системы «твердый K_2CO_3 / дибензо-18-краун-6».

В синтезе ряда лекарственных препаратов (барбитуратов) применяются диалкилзамещенные малоновый и циануксусный эфиры. В связи с этим следует обратить внимание на успешные попытки получения таких соединений в условиях МФК. Бренд-

стрём использовал свой метод экстрактивного алкилирования (молярное количество $(C_4H_9)_4N^+HSO_4^-$; 2 н. NaOH, CH_2Cl_2) для алкилирования малонового эфира алкилиодидами. В этих случаях происходило только моноалкилирование. При применении метода Макоши (0,5—1,0% ТЭБАХ; конц. NaOH) реакция между малоновым эфиром и этилбромидом, бензил- и аллилхлоридом идет быстро и экзотермически, причем с избытком алкилирующих агентов образуются только диалкилпроизводные:

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{ТЭБАХ; 50\% водн. NaOH}]{C_2H_5Br\text{ (изб.)}} (C_2H_5)_2C(COOC_2H_5)_2$$

В условиях МФК алкилируются также разнообразные бензилкетоны, арилуксусные эфиры и амиды.

В заключение отметим, что система «водный гидроксид натрия / ТЭБАХ» достаточно основна, чтобы депротонировать некоторые углеводороды, например инден и флуорен. Различные производные этих соединений были получены с удовлетворительными выходами (50—70%) при действии первичных алкил-, бензил- и аллилгалогенидов:

Инден $\xrightarrow{RHal}$ 1-R-инден; инден $\xrightarrow{R(Hal)_2}$ спиро[циклопропан-инден]

Флуорен $\xrightarrow{RHal}$ 9-R-9-H-флуорен + 9,9-R,R-флуорен

где $RHal = C_2H_5Br$, *н*-S_4H_9Br; $C_2H_5CH_2Cl$ и др.; $R(Hal)_2 = Br(CH_2)_2Br$

2.6. Реакции окисления

Метод МФК открыл новые перспективы для окисления органических субстратов, поскольку при этом удается растворить многие традиционные неорганические окислители в органических растворителях (либо существенно повысить их растворимость)

и активировать их за счет комплексообразования катиона с краун-эфиром или обменной реакцией с солью тетраалкиламмония (фосфония и др.).

2.6.1. Окисление перманганат-ионом

Метод МФК позволяет снизить расход $KMnO_4$, т. к. в органической фазе исключается разложение этого окислителя. В качестве катализаторов для перманганатного окисления с одинаковым успехом используются четвертичные аммониевые соли, краун-эфиры, полиэтиленгликоль.

Указанный метод применен для окисления олефинов до карбоновых кислот:

$$R{-}CH=CH_2 \xrightarrow[\text{бензол}/H_2O;\ 20-40\ ^\circ C;\ 1-3\ \text{ч}]{KMnO_4;\ R_4N^+Cl^-\ \text{или КЭ}} RCOOH \quad (\eta = 80-100\%)$$

где $R{-}CH=CH_2$: *транс*-стильбен, октен-1, децен-1, циклогексен, α-пинен; $R_4N^+Cl^-$ — трикаприлметиламмоний хлорид КЭ — 18-краун-6.

В неводных органических растворителях в присутствии солей тетраалкиламмония удается остановить реакцию на стадии *цис*-1,2-диола:

$$>C{=}C< \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ 0\div3^\circ C]{KMnO_4;\ \text{ТЭБАХ}} >C(OH){-}C(OH)< ;$$

в других случаях могут образовываться альдегиды:

$$\text{(CH=CH–CH}_3\text{; C}_6\text{H}_5\text{, H}_3\text{CO, OCH}_3\text{, P)} \xrightarrow[\text{Бензол}/H_2O]{KMnO_4;\ (C_4H_9)_4N^+Br^-} \text{(CHO; C}_6\text{H}_5\text{, H}_3\text{CO, OCH}_3\text{, P)} \quad (\eta = 60\%)$$

или кетоны:

$$\text{(CH}_3\text{, O, CH}_3\text{)} \xrightarrow[\text{Бензол}/H_2O]{KMnO_4;\ \text{Aliquat 336}} C_6H_4(C(=O)CH_3)_2 \quad (\eta = 69\%)$$

Спирты и альдегиды могут окисляться до карбоновых кислот:

$$Cl{-}C_6H_4{-}CHO \xrightarrow[\text{Бензол}/H_2O]{KMnO_4;\ (C_4H_9)_4N^+HSO_4^-} Cl{-}C_6H_4{-}COOH \quad (\eta = 98\%)$$

$$н{-}C_8H_{17}OH \xrightarrow[\text{Бензол}/H_2O]{KMnO_4;\ \text{Aliquat 336}} н{-}C_7H_{15}COOH \quad (\eta = 72\%)$$

Окисление арилметанолов, в том числе гетероциклического ряда, твердым $KMnO_4$, катализируемое четвертичными аммониевыми солями дает только альдегиды, доокисление их в кислоты практически не происходит:

$$\text{2-пиридил}{-}CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{KMnO_4;\ \text{Aliquat 336}} \text{2-пиридил}{-}CHO \quad 2.5\ \text{ч}$$

$$\text{индол-2-ил(N–H)}{-}CH_2OH \xrightarrow[CH_2Cl_2]{KMnO_4;\ \text{Aliquat 336}} \text{индол-2-ил(N–H)}{-}CHO \quad 7\ \text{ч}$$

2.6.2. Окисление гипохлоритом

В системе «органический растворитель / H_2O / $NaOCl$ / $(C_4H_9)_4N^+HSO_4^-$» бензиловые спирты легко окисляются до альдегидов или кетонов:

$$X{-}C_6H_4CH_2OH \xrightarrow[CH_3COOC_2H_5/H_2O;\ 20\ ^\circ C;\ 30-70\ \text{мин}]{NaOCl;\ (C_4H_9)_4N^+HSO_4^-} X{-}C_6H_4CHO$$

где: $X = n$-C_6H_5O; n-CH_3O; n-NO_2.

В отсутствии МФ-катализаторов реакция идет очень медленно.

2.6.3. Окисление кислородом

Как известно, кислород — хороший окислитель для некоторых карбанионов. Возможность легкой генерации последних в условиях МФК позволяет усовершенствовать методику проведения таких реакций:

$$\text{флуорен} \xrightarrow[\text{30}^\circ C;\ 24\ \text{мин; Бензол}/50\%\ \text{водн. KOH}]{O_2;\ (C_{16}H_{33})_2N^+(C_2H_5)_2Cl^-} \text{флуоренон} \quad (\eta = 100\%)$$

$$H_3CO{-}C_6H_4{-}CH_2{-}C_6H_4{-}OCH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2;\ KOH(\text{тв});\ 20^\circ C]{O_2;\ 18\text{-краун-6}} H_3CO{-}C_6H_4{-}C(=O){-}C_6H_4{-}OCH_3 \quad (\eta = 80\%)$$

2.7. Реакции образования и присоединения дихлоркарбена

Общую методику получения дигалогенкарбенов в присутствии водиых растворов сильных основаиий и катализатора межфазного переноса (обычно ТЭБАХ) разработал Макоша. Особая ценность этого метода заключается в том, что традиционые способы геиерирования дигалогенкарбенов требовали тщательного исключения влаги и применеиия трудиодоступиых *трет*-бутилата калия, трихлорацетата иатрия и др.

Механизм образования и присоединения дихлоркарбена рассмотрен ранее в разделе 1.3.2 (с. 16).

Отметим, что доступность 1,1-дихлорциклопропанов, благодаря МФК в сочетании с последующим их восстановлением Na в этаноле, Na в жидком аммиаке, Li в *трет*-бутаноле, дает двухступеичатый метод, альтернативный реакции Симонса—Смита:

$:CCl_2$; $C_2H_5OH + Na$

Реакция используется для дихлорциклопропанироваиия простых олефинов:

$C_6H_5-CH=CH_2 \xrightarrow[\text{50\%-й водн. NaOH; ТЭБАХ}]{CHCl_3} C_6H_5-CH(CCl_2)CH_2$ ($\eta = 85\%$)

N-алкеиилзамещенных насыщенных гетероциклов:

$CHCl_3$; 50%-й водн. NaOH; ТЭБАХ; 15–30 °C; 3–5 ч — ($\eta = 69\%$); ($\eta = 75\%$),

енаминов:

$CHCl_3$; 50%-й водн. NaOH; ТЭБАХ (изо-C_3H_7),

индолов (с последующей перегруппировкой):

$CHCl_3$; 50%-й водн. NaOH; ТЭБАХ ($\eta = 53\%$)

фурана и тиофеиа по схеме, включающей расширение гетероцикла:

$:CCl_2$; $-H^+$; $:CCl_2$,

полициклических ароматических соединений:

$:CCl_2$; $:CCl_2$,

сопряжеиных олефинов:

$CH_2=CH-CH=CH_2 \xrightarrow{:CCl_2}$ 42% + 6%

аллиловых спиртов:

$(CH_3)_2C=CH-CH_2OH \xrightarrow{:CCl_2}$ ... $\xrightarrow{H^+}$ ...

3. ТРЕХФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ

Одной из общих тенденций развития органического синтеза является использование реагентов и катализаторов, которые каким-либо способом закреплены на нерастворимой в реакционной среде полимерной матрице. Преимущества таких систем очевидны. Иммобилизованные катализаторы могут применяться неоднократно; их использование позволяет упростить выделение и очистку продуктов, а также изменять регио- и стереоселективность реакций. Кроме того, возникает возможность осуществления непрерывных процессов, что очень важно для промышленности. Двухфазный каталитический метод проведения органических реакций, о достоинствах и преимуществах которого не раз говорилось в предыдущих разделах, имеет и ряд недостатков: сложность выделения и регенерации катализатора, практическая невозможность его повторного применения (что особенно существенно при использовании дорогостоящих макроциклических полиэфиров), образование стабильных эмульсий, а также невозможность осуществления непрерывных процессов. Устранить эти недостатки можно путем закрепления катализаторов на полимерных носителях. Полученные таким образом нерастворимые «гетерогенизированные» катализаторы легко выделяются из реакционной среды простым фильтрованием и могут быть использованы многократно. Такой подход, распространенный в металлокомплексном катализе, в МФК впервые осуществил Реген, который в 1975 г. ввел концепцию «трехфазного катализа» (ТК). Основная особенность ТК состоит в том, что катализатор и каждый из пары реагентов локализованы в трех отдельных фазах. Публикация Регена послужила основой многосторонних исследований в этом направлении, которое развивается очень интенсивно. Об интересе к этой проблеме свидетельствует большое количество обзоров, посвященных синтезу, анализу каталитических ствойств, применению и механизму действия межфазных переносчиков на полимерной основе. В настоящее время получены полимерные аналоги межфазных катализаторов всех основных типов (ониевых солей, краун-эфиров и криптандов, полиэфиров с открытой цепью и др.). Предложен также ряд иммобилизованных межфазных катализаторов, не имеющих растворимых аналогов.

В данном разделе кратко рассмотрены основные методы получения межфазных катализаторов на полимерных носителях и их применение в органическом синтезе.

3.1. Полимерносвязанные четвертичные ониевые соли

Первые иммобилизованные межфазные катализаторы представляли собой четвертичные аммониевые соли, синтезированные по схеме:

$$\text{(P)}-CH_2Cl + \begin{matrix}R^1\\R\end{matrix}{>}N-R^2 \longrightarrow \text{(P)}-CH_2-\overset{+}{N}(R)(R^1)(R^2)\ Cl^-$$

(XXV)

(P)$-CH_2Cl$ — хлорметилированные сополимеры стирола и дивинилбензола, различающиеся содержанием дивинилбензола (т. е. степенью поперечной сшивки) и количеством хлорметильных групп; $R=R^1=CH_3$, C_2H_5, $R^2=CH_3$, C_4H_9, C_8H_{17}, $PhCH_2$, CH_2CH_2OH.

Катализаторы XXV оказались весьма эффективными в реакциях нуклеофильного замещения галогена в алкилгалогенидах, присоединения дихлоркарбена к алкенам, синтеза простых эфиров, окисления спиртов и других процессах в условиях ТК типа «жидкость / твердое тело / жидкость».

Аналогичный подход осуществлен при приготовлении ряда полимерносвязанных четвертичных солей фосфония (XXVI). В реакциях обмена галогена в галоидалкилах на цианид-ион и другой галоген активность фосфониевой соли XXVI оказалась выше, чем у аммониевого аналога в XXV, однако катализаторы XXV и XXVI менее эффективны, чем растворимые аналоги.

Следует отметить, что уже вскоре после появления концепции ТК оправдался прогноз Регена о возможности проведения непрерывных процессов с использованием полимерносвязанных катализаторов. Эта возможность реализована в непрерывном трехфазном процессе взаимодействия октилбромида, растворенного в органическом растворителе, с водным раствором KI в присутствии полимерносвязанной соли фосфония типа XXVI в проточном реакторе с неподвижным слоем катализатора.

$$\text{(P)}-CH_2\overset{+}{P}(C_4H_9)_3Cl^-$$

(XXVI)

В 1976 г. были впервые описаны иммобилизованные катализаторы XXVII, в которых четвертичный атом азота отделен от полимерной матрицы углеводородными цепочками разной длины.

$$\text{(P)}-CH_2Cl + {}^-OCO(CH_2)_n-\overset{+}{N}(CH_3)_3Cl^- \longrightarrow \text{(P)}-CH_2OCO(CH_2)_n-\overset{+}{N}(CH_3)_3Cl^-$$

$n = 5$(а), 11(б) (XXVII а,б)

Катализаторы XXVII ускоряют реакцию октилбромида с KCN, растворенным в воде; при этом удлинение цепочки, отделяющей ониевый катион от полимерной матрицы, способствует увеличению активности катализатора, которая в случае (XXVIIб) близка

к наблюдающейся для традиционного межфазного катализатора $(C_4H_9)_4N^+Br^-$. К такому же выводу пришли при изучении иммобилизованных катализаторов XXVIII б и XXIX, в которых четвертичный атом азота или фосфора связан с полимерным носителем длинной цепочкой. Синтез XXVIII и XXIX проведен по схеме:

Ⓟ$-CH_2Cl$ —(фталимид калия)→ Ⓟ$-CH_2-$N(фталимидо) —(гидразин)→ Ⓟ$-CH_2-NH_2$ —($ClCO(CH_2)_{10}Br$)→ Ⓟ$-CH_2-NH-CO(CH_2)_{10}Br$

—(R_3N)→ Ⓟ$-CH_2[NHCO(CH_2)_{10}]\overset{+}{N}R_3\,Br^-$ (XXVIII)

—($P(C_4H_9)_3$)→ Ⓟ$-CH_2[NHCO(CH_2)_{10}]\overset{+}{P}(C_4H_9)_3\,Br^-$ (XXIX)

R = CH_3 (а); C_4H_9 (б)

В качестве полимерного носителя для получения иммобилизованных четвертичных аммониевых и фосфониевых солей предложено также использовать целлюлозу. Межфазные катализаторы, закрепленные на целлюлозе (XXX—XXXIII), синтезированы по схеме:

Целлюлоза (C–OH) —($t-C_4H_9OK$)→ Ⓒ$-O^-K^+$

Ⓒ$-O^-K^+$ —($ClCH_2COCl$)→ Ⓒ$-OCOCH_2Cl$ —($(C_2H_5)_2NH$)→ Ⓒ$-OCOCH_2N(C_2H_5)_2$

Ⓒ$-OCOCH_2Cl$ —($(C_4H_9)_3P$)→ Ⓒ$-OCOCH_2\overset{+}{P}(C_4H_9)_3Cl^-$ (XXX)

Ⓒ$-OCOCH_2Cl$ —($(C_4H_9)_3N$)→ Ⓒ$-OCOCH_2\overset{+}{N}(C_4H_9)_3Cl^-$ (XXXI)

Ⓒ$-O^-K^+$ —($CH_2{=}CHCOCl$)→ Ⓒ$-OCOCH{=}CH_2$ —($(C_2H_5)_2NH-AcOH$)→ Ⓒ$-OCO(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$ —(C_4H_9Br)→ Ⓒ$-OCO(CH_2)_2\overset{+}{N}(C_2H_5)_2(C_4H_9)Br^-$ (XXXII)

Ⓒ$-OCOCH_2N(C_2H_5)_2$ —(C_4H_9Br)→ Ⓒ$-OCOCH_2\overset{+}{N}(C_2H_5)_2(C_4H_9)Br^-$ (XXXIII)

Катализатор XXX ускоряет реакцию бутилбромида с твердым PhOK и AcOK.

Для получения иммобилизованных ониевых солей можно использовать не только органические, но и доступные и дешевые неорганические полимеры — силикагель и оксид алюминия. Большое число межфазных катализаторов такого типа получено и изучено в серии работ Тундо и сотр. Поверхность силикагеля должна быть модифицирована подходящими функциональными группами. Функционализацию удобнее всего проводить с помощью кремнийорганических реагентов — ω-галогенпропилтриалкоксисиланов (XXXIV) и ω-аминопропилтриалкоксисилана (XXXV)

$X(CH_2)_3Si(OC_2H_5)_3$ (XXXIV), X = Cl, Br

$H_2N(CH_2)_3Si(OC_2H_5)_3$ (XXXV)

При обработке активированного силикагеля силанами (XXXIV и XXXV) получены носители (XXXVI и XXXVII), поверхность которых модифицирована для введения четвертичной ониевой группировки. Последующая реакция полимера XXXVI с трибутилфосфином или амином дает иммобилизованные четвертичные соли XXXVIII и XXXIX.

SiO_2(–OH)$_3$ —(XXXIV)→ (–O)$_3$Si$(CH_2)_3X$ (XXXVI) —($(C_4H_9)_3Z$)→ (–O)$_3$Si$(CH_2)_3\overset{+}{Z}(C_4H_9)_3\,Br^-$ (XXXVIII)

SiO_2(–OH)$_3$ —(XL)→ (–O)$_3$Si$(CH_2)_3NH_2$ (XXXVII) —(1. $Br(CH_2)_2COCl$; 2. $(C_4H_9)_3Z$)→ (–O)$_3$Si$(CH_2)_3NHCO(CH_2)_2\overset{+}{Z}(C_4H_9)_3\,Br^-$ (XXXIX)

X = Cl; Br ; Z = P; N

Недостатком катализаторов, закрепленных на неорганических матрицах, является их неустойчивость в щелочной среде, часто необходимой для осуществления межфазных реакций.

Потенциальные возможности практического применения полимерносвязанных четвертичных ониевых солей стимулировали интерес к изучению кинетики и механизма реакций в условиях ТК. Сущность каталитического действия закрепленных на полимере ониевых солей, как и их растворимых аналогов, заключается в переносе аниона реагента через межфазную границу или от межфазной границы. Поскольку в условиях ТК катализатор является гетерогенным, скорость реакций определяется тремя основными процессами: массопереносом реагентов из объема жидких фаз к поверхности твердого катализатора, диффузией реагентов к активному центру и собственно химической реакцией на этом центре. Каждый из этих процессов зависит от ряда экспериментальных параметров (рис. 3.1).

В отсутствие внешнедиффузионных осложнений, что в большинстве случаев достигается интенсивным перемешиванием

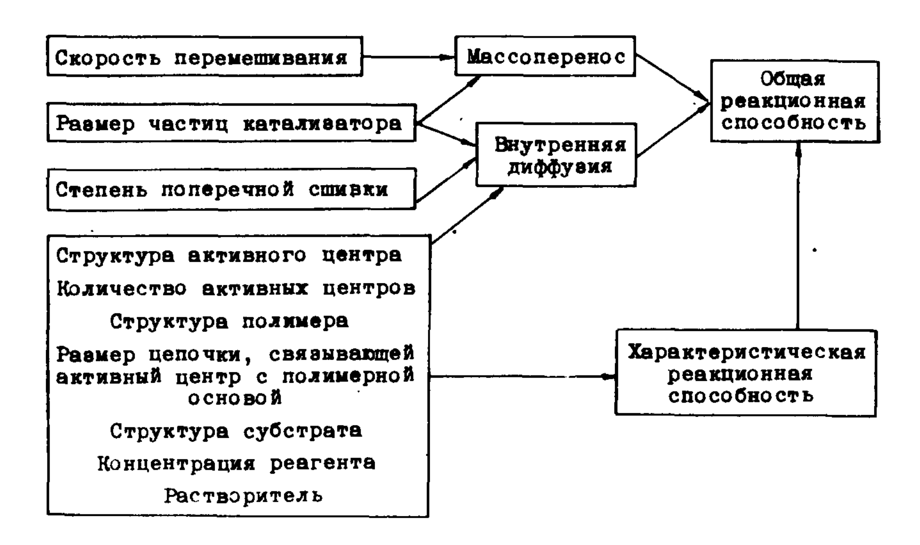


Рис. 3.1. Факторы, влияющие на активность полимерносвязанных межфазных катализаторов

(> 600 об/мин), скорость реакций в трехфазных каталитических системах определяется как внутренней диффузией, так и скоростью химического превращения. Устранению внутридиффузионного торможения способствует применение полимерных носителей с низкой степенью поперечной сшивки (1—2%), хорошо набухающих во многих органических растворителях; кроме того, необходимо контролировать зависимость скорости реакции от размера частиц катализатора. Ряд факторов, определяющих активность иммобилизованных межфазных катализаторов (структура активного центра, его расстояние от полимерной матрицы, структура полимера и др.), рассмотрены выше. Очень существенным параметром является количество активных групп на носителе (т. е. степень функционализации полимерной цепи).

3.2. Полимерносвязанные макроциклические полиэфиры

Активными катализаторами различных органических реакций в условиях МФК являются макроциклические полиэфиры — краун-эфиры и криптанды. В ряде случаев, особенно в условиях МФК типа «жидкость / твердое тело», эти катализаторы эффективнее четвертичных солей аммония и фосфония; кроме того, они термически и химически более устойчивы. Сложность синтеза макроциклов и их высокая стоимость делают вопрос об иммобилизации этих соединений на нерастворимых носителях особенно актуальным.

Как и в случае четвертичных аммониевых солей, существует два основных подхода к синтезу полимерных катализаторов,

содержащих макроциклические фрагменты: 1) иммобилизация функционально замещенных краун-эфиров или криптандов на модифицированных полимерах; 2) поликонденсация мономерных макроциклических полиэфиров или полимеризация их винильных производных. Оба подхода имеют свои положительные и отрицательные стороны с точки зрения активности, химической, термической и механической стабильности, возможности регулирования и определения химического состава катализаторов, а также доступности мономеров и трудоемкости синтеза.

В настоящем разделе кратко рассмотрен главным образом первый метод приготовления полимерных катализаторов, содержащих макроциклические группы, поскольку именно такие системы получили наибольшее применение в межфазном катализе.

Первые полимерносвязанные полиэфиры XL и XLI были получены реакцией ω-аминононилпроизводных 18-крауна-6 и [2, 2, 2]-криптанда с хлорметилированным поперечносшитым полистиролом:

HN(CH₂)₉–18-краун-6 (N-C₂H₅) ; NH₂(CH₂)₉–[2.2.2]-криптанд + Ⓟ–CH₂Cl → Ⓟ–CH₂N(C₂H₅)(CH₂)₉–18-краун-6 (XL); Ⓟ–CH₂NH(CH₂)₉–[2.2.2]-криптанд (XLI)

В реакциях нуклеофильного замещения брома в октилбромиде на I^- и CN^- в условиях ТК макроциклы XL и XLI были близки по активности к полимерносвязанным фосфониевым солям типа XXVI, при повторном использовании активность этих катализаторов не изменялась. Удаление макроцикла от полимерной матрицы (катализаторы XLII), как и в случае ониевых солей, повышает каталитическую активность.

Ⓟ–CH₂[NHCO(CH₂)₁₀]ₙN(C₂H₅)(CH₂)₉–18-краун-6

n=1,2 (XLII)

Механизм каталитического действия полимерносвязанных макроциклических полиэфиров разного типа подобен действию растворимых аналогов и основан на их способности солюбилизировать ионные соединения в неполярной среде (см. раздел 1). На каталитическую активность иммобилизованных краун-эфиров и криптандов влияют те же факторы, от которых зависит активность полимерносвязанных четвертичных ониевых солей (см. раздел 3.1).

4. ГАЗОЖИДКОСТНОЙ МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ

Интересным и перспективным вариантом двухфазного каталитического метода является газожидкостной МФК (ГЖ-МФК), который развивается в работах Тундо и сотр., начиная с 1979 г. Сущность этого метода состоит в том, что газообразный органический реагент пропускают через колонку, содержащую твердую соль нуклеофила (которая может быть нанесена на неорганическую подложку) и термически стабильный расплавленный межфазный катализатор (фосфониевая соль, краун-эфир, полиэтиленгликоль). Термин «ГЖ-МФК» подчеркивает аналогию между этим методом и газожидкостной хроматографией; используемый иногда термин «МФК типа „газ-твердое тело“», по-видимому, тоже имеет право на существование.



Применяемые в ГЖ-МФК катализаторы могут быть химически связаны с неорганическим носителем. В условиях ГЖ-МФК осуществлены разнообразные нуклеофильные реакции — синтез простых эфиров и тиоэфиров, обмен галогена на другой галоген, этерификация и переэтерификация, селективное моно-N-алкилирование ароматических аминов, С-алкилирование β-дикарбонильных соединений, превращение спиртов в алкилгалогениды, реакция Виттига и Виттига—Хорнера. Преимущество метода перед классическими вариантами МФК заключается, прежде всего, в возможности осуществления непрерывных процессов, что очень перспективно с точки зрения промышленного применения МФК-реакций.

Описан вариант МФК типа «жидкость / твердое тело», в котором жидкая фаза представляет собой расплав органического субстрата. Этот метод эффективен для получения диарилсульфидов реакциями твердого сульфида натрия с расплавлеными активированными арилгалогенидами в присутствии краун-эфиров или четвертичных солей фосфония при 200 °С.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. **Демлов З., Демлов Э.** Межфазный катализ. М.: Мир, 1987.
2. **Вебер В., Гокель Г.** Межфазный катализ в органическом синтезе. М.: Мир, 1980.
3. **Макоша М.** Реакции карбанионов и галокарбенов в двухфазных системах // Успехи химии. 1977. Т. 46. № 12. С. 2174—2202.
4. Журнал Всесоюзного химического общества им. Д. И. Менделеева. 1986. Т. 31. № 2. С. 122—213.
5. **Яновская Л. А., Юфит С. С.** Органический синтез в двухфазных системах. М.: Химия, 1982.
6. **Юфит С. С.** Механизм межфазного катализа. М.: Наука, 1984.
7. Ионы и ионные пары в органических реакциях / Под ред. М. Шварц. М.: Мир, 1975.
8. **Хираока М.** Краун-соединения. М.: Мир, 1986.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Автор
канд. хим. наук, доц. **С. В. Некрасов**

МЕЖФАЗНЫЙ КАТАЛИЗ И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Текст лекций для слушателей ФПКиПК и студентов биотехнологического факультета

Сдано в набор 17.05.91. Подписано к печати 4.07.91. Формат $60\times90^1/_{16}$. Бумага тип. Гарнитура лит. Печать офсетная. Печ. л. 3,25 Уч.-изд. 2,75 л. Тираж 1050 экз. Заказ 796.

Химико-фармацевтический институт
197376, С.-Петербург, ул. Профессора Попова, 14

Полиграфическое объединение № 3
191104, С.-Петербург, Литейный пр., 55